

**HIRNFUNKTION UND TOLERANZBREITE
NACH ETOMIDATE, EINEM NEUEN
BARBITURATFREIEN I.V. APPLIZIERBAREN
HYPNOTIKUM**

Gunther Penzel

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0036

Aus der Anaesthesieabteilung (Prof. Dr. A. Doenicke) der chirurgischen Poliklinik
(Prof. Dr. H. Holle) und
Aus dem Laboratorium für klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. J. Kugler)
Der Universität München

HIRNFUNKTION UND TOLERANZBREITE NACH ETOMIDATE, EINEM NEUEN
BARBITURATFREIEN I.V. APPLIZIERBAREN HYPNOTIKUM.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gunther Penzel
aus
München

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.12.1974



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methodik	2
1. Pharmakon	2
2. Versuchspersonen	2
3. Verteilungsschlüssel und Applikationsmodus	3
4. Versuchsablauf	4
5. EEG-Auswertung	6
6. Statistische Auswertung	8
III. Ergebnisse	
1. EEG-Beurteilung	9
2. Doppelblindstudie II	
a) 60-Sekunden-Injektion	10
b) 10-Sekunden-Injektion	12
c) 60-Sekunden-Injektion mit Diazepam als Prämedikation	14
d) Signifikanz-Darstellung	16
e) Wirkungszeiten	20
f) Besondere Graphoelemente	23
g) Okulogramm	26
h) Nebenwirkungen	28
i) Fragenkatalog	29
3. Doppelblindstudie III	
a) Einfachdosis	33
b) Doppelte Dosis	35
c) Nachinjektion	37
d) Signifikanz-Darstellung	39
e) Wirkungszeiten	45
f) Besondere Graphoelemente	48
g) Okulogramm	51
h) Besonderheiten	53
i) Nebenwirkungen	57
k) Fragenkatalog	58
4. Leberfunktion	61
IV. Diskussion	63
V. Zusammenfassung	65
VI. Literaturverzeichnis	66
VII. Anhang	
Vorbemerkung	68
Tabellen	69

HIRNFUNKTION UND TOLERANZBREITE NACH ETOMIDATE, EINEM NEUEN BARBITURATFREIEN I.V. APPLIZIERBAREN HYPNOTIKUM

I. EINLEITUNG

Nach tierexperimentellen Untersuchungen von Janssen et al. (11) wurde unter fortlaufender EEG- und EKG-Kontrolle im März 1972 Etomidate erstmals am Menschen erprobt (3). Nach den ersten 25 Narkosen erwies sich Etomidate als ein gutes Hypnotikum, ohne analgetische Komponente. Janssen und seine Mitarbeiter fanden durch Untersuchungen an der Ratte heraus (11), daß bei Etomidate von ED_{50} zu LD_{50} ein großer Spielraum besteht, und dadurch eine Verlängerung der Schlafzeit um das 50-fache ermöglicht wird. Noch wichtiger ist die Sicherheitsbreite von 32, die eine gefahrlose Erhöhung der Toleranz um das 32-fache erlaubt.

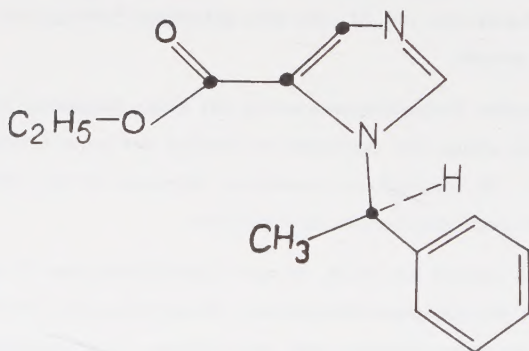
In einer klinischen Vergleichsuntersuchung mit einem bekannten barbituratfreien Hypnotikum (4) erwies sich Etomidate im Hinblick auf seine Kreislaufstabilität als vorteilhaft. Ein Merkmal von besonderer Bedeutung ist die fehlende Histaminfreisetzung (5) nach Applikation von Etomidate.

Meine Aufgabe bestand nun darin, in den Doppelblindstudien II und III, die Teil einer größeren klinisch-pharmakologischen Untersuchung sind, mit Hilfe des EEG die Wirkung der neuen Substanz nach verschiedener Injektionsgeschwindigkeit, erhöhter Dosierung, Nachinjektion und mit einer zusätzlichen Prämedikation (Diazepam) zu erfassen und eventuelle Nebenwirkungen und psychische Eindrücke zu registrieren.

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Pharmakon:

Etomidate ist ein Äthyl-1-(α -methyl-benzyl)imidazol-5-carboxylat ($C_{14}H_{16}N_2O_2$) mit einem Molekulargewicht von 244,28 (11). Es ist das Dextro-isomer von R 7405-Hydrochlorid (10) in Form der freien Base und wird durch Esterasen verseift. Es ist ein weißes bis gelbliches, kristallines oder amorphes Pulver mit einem Schmelzpunkt von $65 - 70^\circ C$, das in einer Citronensäurelösung mit einem pH von ca. 3,5 gelöst und appliziert wird.



2. Versuchspersonen:

Die freiwilligen, anamnestisch gesunden, männlichen Versuchspersonen, Studenten im Alter von 22 - 28 Jahren, mit einem durchschnittlichen Gewicht von 71 kg, mußten sich morgens nüchtern und nach ausreichendem Schlaf von mindestens 6 Stunden zur Untersuchung einfinden. Die Auswahl der Probanden war zufällig.

Es wurde eine Gruppe zu acht (Doppelblindstudie II) und eine zu neun Personen (Doppelblindstudie III) gebildet, die sich im Abstand von 10 - 14 Tagen dreimal zur Verfügung stellten. In der Doppelblindstudie III erhielten 2 Probanden eine höhere, nicht den Angaben entsprechende Dosis von Etomidate (Vp 2 - Abb. 22 - 2 mal 15 mg statt 2 mal 12 mg, Vp 9 - Abb. 23 - 2 mal 15 mg statt 2 mal 9,75 mg). In der statistischen Berechnung wurde dies berücksichtigt; die Narkosen mit den erhöhten Dosen werden gesondert besprochen. Um in der einen Serie der Doppelblindstudie III (Nachinjektion) auf die Anzahl $n = 8$ zu kommen, wurde eine neue Versuchsperson in den Plan mit aufgenommen, die bei allen drei Narkosen die vorgesehene Dosis erhielt. Der zweite überdosierte Proband (Vp 2) erschien nach 14 Tagen ein viertes Mal. Insgesamt wurden 52 Narkosen verabreicht.

3. Applikationsmodus:

Die Verteilung der Narkosen wurde nach folgenden Schlüsseln vorgenommen:

	Doppelblindstudie II	Doppelblindstudie III
Vp 1	C B A	A C B
Vp 2	A C B	A B $\ddot{U}_1$ C
Vp 3	B A C	B C A
Vp 4	C A B	C B A
Vp 5	C B A	C A B
Vp 6	A C B	B C A
Vp 7	B A C	A B C
Vp 8	A B C	B A C
Vp 9		A B $\ddot{U}_2$

Den Schlüsseln entsprachen die anschließenden Dosierungen von Etomidate:

Doppelblindstudie II:

A: 0,15 mg/kg KG, Injektionszeit 10 Sekunden;

B: 0,15 mg/kg KG, Injektionszeit 60 Sekunden;

C: 0,15 mg/kg KG, Injektionszeit 60 Sekunden mit Diazepam
(1 mg/10 kg KG) als Prämedikation 5 Minuten
vor Injektionsbeginn.

Zur Wahrung des Doppelblindcharakters erhielten die Vpn bei A und B
zur gleichen Zeit die selbe Menge physiolog. NaCl-Lösung.

Doppelblindstudie III:

A: 0,15 mg/kg KG, Injektionszeit 60 Sekunden;

B: 0,30 mg/kg KG, Injektionszeit 60 Sekunden;

C: 0,15 mg/kg KG, 2 mal, wobei die 2. Injektion 3 Minuten nach dem
Ende der 1. Injektion erfolgte. Die Injektionszeit
betrug jeweils 60 Sekunden.

$\ddot{U}_1$: 2 mal 15 mg statt 2 mal 12 mg (Vp 2, Abb. 22)

$\ddot{U}_2$: 2 mal 15 mg statt 2 mal 9,75 mg (Vp 9, Abb. 23)

Außerdem erhielt jeder Proband 15 Minuten vor der Narkose 0,5 mg Atropin
intravenös injiziert.

4. Versuchsablauf:

Alle Versuche erfolgten unter gleichen Bedingungen in einem vor grellem Licht
geschützten Raum in der Anaesthesieabteilung der chirurgischen Universitäts-
Poliklinik in München. Pro Tag wurden vormittags 2 Versuche durchgeführt.

Die Probanden lagen auf einer Liege, angeschlossen an EKG und EEG. Die
EEG-Brückenelektroden wurden mit Hilfe einer Elektrodenhaube am Kopf in
zwei paramedianen Reihen angelegt. Sie waren in gleichen Abständen vonein-
ander frontal, präzentral, zentral, parietal und occipital angebracht. Kreis-

förmige Klebeelektroden wurden zum Erfassen von raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen in beiden temporalen Augenwinkeln befestigt. Außer den 8 EEG-Ableitungen und dem Okulogramm wurde die fortlaufende Bestimmung der Herzfrequenz mit der 1. Extremitätenableitung vorgenommen. Die Registrierung von Herzfrequenz, Okulogramm und EEG-Ableitungen erfolgte durch das 12-Kanal-EEG "Neuroscript" der Firma Hellige. Am linken Oberarm lag permanent eine Blutdruckmanschette zur exakten Kontrolle nach Riva Rocci, außerdem wurde der Proband zur Untersuchung der Myokardfunktion an Herzschall, Carotispuls und EKG angeschlossen (hiermit beschäftigte sich ein weiterer Doktorand). Die Injektionen wurden durch Braunülen verabreicht, die stets in der vena mediana cubiti des rechten Armes lagen.

15 Minuten vor Injektion des Hypnotikums wurde jeder Versuchsperson 0,5 mg Atropin i.v. injiziert.

Nach 10 Minuten, d.h. 5 Minuten vor der Narkose, erfolgte in der Doppelblindstudie II die Prämedikation in Form von Diazepam (1 mg/10 kg KG) oder einer gleichen Menge physiolog. NaCl-Lösung.

Die Injektion von Etomidate, 15 Minuten nach Versuchsbeginn, richtete sich in Dosis und Geschwindigkeit nach den bereits angegebenen Schlüsseln.

30 Minuten nach Beginn der Narkose wurde der Versuch abgebrochen und anschließend eine Befragung nach einem 24 Fragen umfassenden Katalog über subjektive Empfindungen durchgeführt. Objektivierbare Nebenwirkungen (z.B. Myokloni) während des Schlafes wurden erfaßt und in zeitlicher Korrelation registriert.

Da einige Versuchspersonen im Laufe eines halben Jahres mehrere (bis zu 6) Etomidate-Narkosen erhielten, wurden bei allen Probanden am Ende der letzten Versuche Blutproben zur Leberfunktionsprüfung abgenommen.

5. EEG-Auswertung:

Die Auswertung der EEG-Kurven geschah visuell, wobei in 40-Sekunden-Epochen die mittlere Schlaftiefe geschätzt und in eine Schlaftiefenkurve (Hypnogramm) nach Loomis (16, 17) übertragen wurde. (Abb. 1)

Den neuen Richtlinien einer internationalen Expertengruppe (Rechtschaffen et al: 1968) (19) war bei der Auswertung noch nicht gefolgt worden. Doch ergibt sich weitgehende Übereinstimmung zwischen den von uns benutzten Stadien der Vigilanz und des Schlafes mit den neuen Richtlinien, wenn man von geringen Abweichungen bei Übergängen der Stadien W (Wachheit) und 1, und zwischen den Stadien 1 und 2 absieht (vgl. Abb. 1). Es wird weiterhin an der Unterteilung der Stadien W, 1, 2 und 3 in 3 Untergruppen festgehalten, deren Bezeichnung allerdings mit anderen Symbolen den neuen Richtlinien angepaßt werden soll (20).

Bei den Narkosen entsprechen die Bezeichnungen A_1 , A_2 und B sowohl einem Induktions- und anschließendem Exzitations- wie auch einem ausklingenden Narkosestadium, C einem leichten, D einem mittleren und E einem tiefen Narkosestadium (22).

Rechtschaffen	STADIENBEZEICHNUNG						EEG-MUSTER	
	DEMENT/K.	LOOMIS	GIBBS	VERHALTEN			FÜHRENDES KENNZEICHEN	REAKTION
				Wachheit	A ₀	ROTH	Normvariante	Lidschlußeffekt
W	I	A	<i>very slight sleep</i>	Ermüdung	A ₁ A ₂	1	α -Diffusion α klein, spärlich, langsam	Lidschlußeffekt Lidschlußeffekt verringert oder paradox
1		B	<i>very slight sleep</i>	Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂	2a 2b 2c	flache θ σ klein, θ mittelhoch σ mittelhoch, θ mittelhoch	keine kleine Vertex-W. hohe Vertex-W.
2	II	C	<i>light sleep</i>	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe $\theta + \sigma$, 30 % d. Zeit hohe θ , 50 % d. Zeit langs. θ , fast kont.	K-Komplexe
3	III	D	<i>moderately deep sleep</i>	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	θ bis 30 % d. Zeit θ bis 50 % d. Zeit θ bis 80 % d. Zeit	breite K-Kompl. δ -Aktivation
4	IV	E	<i>very deep sleep</i>	Tiefer Schlaf	E	5	langs. θ , hoch kontinuierlich	keine
REM	V J _{REM}		<i>early morning sleep</i>	Periode der Augenbewegungen	PAB	0	flach, rasch, A ₁ —B ₂ mit Augenbew.	z. T. keine (B ₀) z. T. Vertex-W.

Abb. 1: Einteilung der Schlafstadien

Für gewisse Parameter wurde der zeitliche Abstand zugeordneter EEG-Veränderungen von Beginn der Etomidate-Injektion in Sekunden oder Minuten gemessen (16, 12, 13).

Folgende Parameter wurden bestimmt:

Latenzzeit: Zeit in Sekunden vom Beginn der Injektion bis zum Beginn der ersten erkennbaren EEG-Veränderungen.

Beginn der maximalen Wirkung: Zeit in Sekunden oder Minuten vom Ende der Latenzzeit bis zum Beginn der ersten maximalen EEG-Veränderung. Die gesamte Zeit von t_0 bis zum Beginn der maximalen Wirkung ist als Anflutzeit zu bezeichnen.

Ende der maximalen Wirkung: Zeit in Minuten vom Beginn der Injektion bis zum Ausklingen des Stadiums der maximalen Wirkung.

Die Zeit vom Beginn der maximalen Wirkung bis zu ihrem Ende ist mit dem klinischen Begriff des zu operativen Zwecken ausnützbaren Stadiums der Analgesie weitgehend identisch.

Ende der Wirkung: Zeit in Minuten vom Beginn der Injektion bis zum Eintritt des Ausgangsverhaltens oder zum Übergang in Schläfrigkeitsstadien, die von physiologischen EEG-Zeichen des leichten Schlafes nicht unterscheidbar sind.

Die Zeit vom Ende des Wirkungsmaximums bis zum "Wirkungsende" ist die Abflutzeit (emergence), und der Eintritt der normalen EEG-Funktion ist weitgehend identisch mit der klinischen Restitution (recovery) (7).

6. Statistische Auswertung:

Die Ergebnisse der visuellen EEG-Auswertung von allen aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen wurden in Hypnogrammen graphisch dargestellt. Aus diesen wurden die Mittelwerte, die Standardabweichung (= Streuung) und die Signifikanzen nach Student (2) berechnet. In den Abbildungen, die die Signifikanz zeigen, nehmen die Signifikanzschwellen Rücksicht auf Irrtumswahrscheinlichkeit ($p = 5\%$) und Freiheitsgrade. Tabellen der verschiedenen errechneten Werte siehe Anhang.

Der Berechnung lagen folgende Formeln zugrunde:

Standardabweichung:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Signifikanz:

$$T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

III. ERGEBNISSE

1. EEG-Beurteilung:

Die einfache, visuelle Auswertung der EEG-Kurven bei den Etomidate-Narkosen zeigte eine prinzipielle Ähnlichkeit des Verlaufes mit anderen intravenösen Narkosen (13,21).

Nach einer Latenzzeit von 25 bis 45 Sekunden (in Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit und der Stärke der Dosis) kommt es zu einer kurzen, initialen Wirkungsphase von einigen Sekunden Dauer mit relativ raschen 6-10/sec.-Wellen. Dann folgt sehr schnell der Übergang in hohe, langsame Tätigkeit, die aber weiterhin von niedrigeren, raschen Wellen überlagert bleibt. Ein Stadium mit gruppierten, langsamen Wellen 4-6-Sekunden-Intervallen niedriger Aktivität wäre wohl zu erwarten, konnte aber bei den angewendeten Dosen bisher nicht beobachtet werden. Beim Ausklingen der Narkose wird die gemischte Tätigkeit niedriger. Dabei sind als Besonderheit für viele Minuten anhaltende, anstelle der raschen Aktivität etlicher anderer Narkosemittel, überlagerte langsame Wellen über den hinteren Schädelregionen zu beobachten (Abb.2).

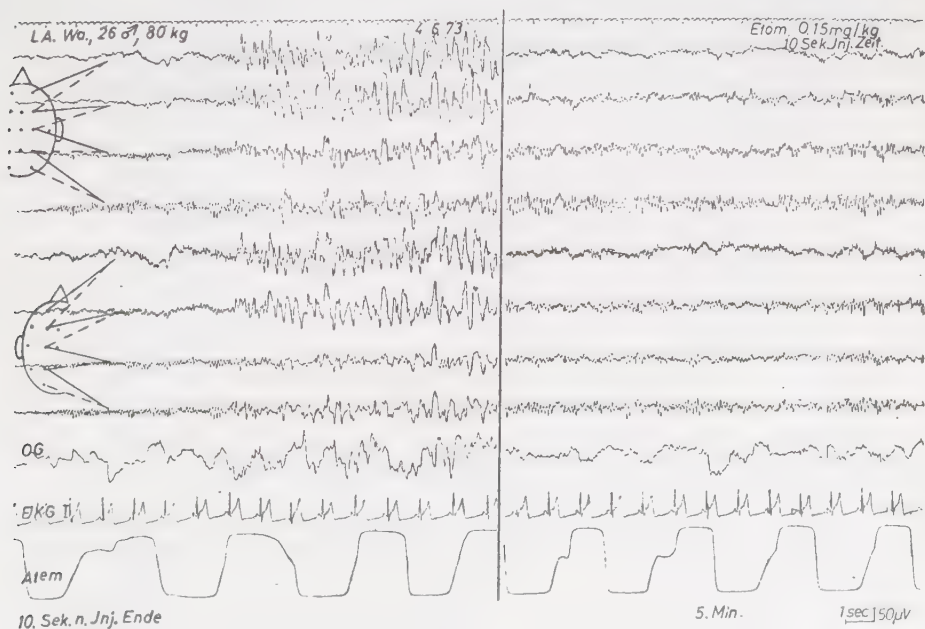


Abb. 2: Etomidate-Narkosen bei gesunder Versuchsperson (La.Wa., 26a, 80 kg, 4.6.73): Normales Ausgangsverhalten (linker Bildteil), 27 Sekunden nach Injektionsbeginn höher werdende langsame Wellen von rascheren Wellen überlagert (mittlerer Bildteil), 5 Minuten nach der Injektion ausklingende Wirkung mit unterlagerten langsamen Wellen besonders über den hinteren Schädelregionen.

2. Doppelblindstudie II:

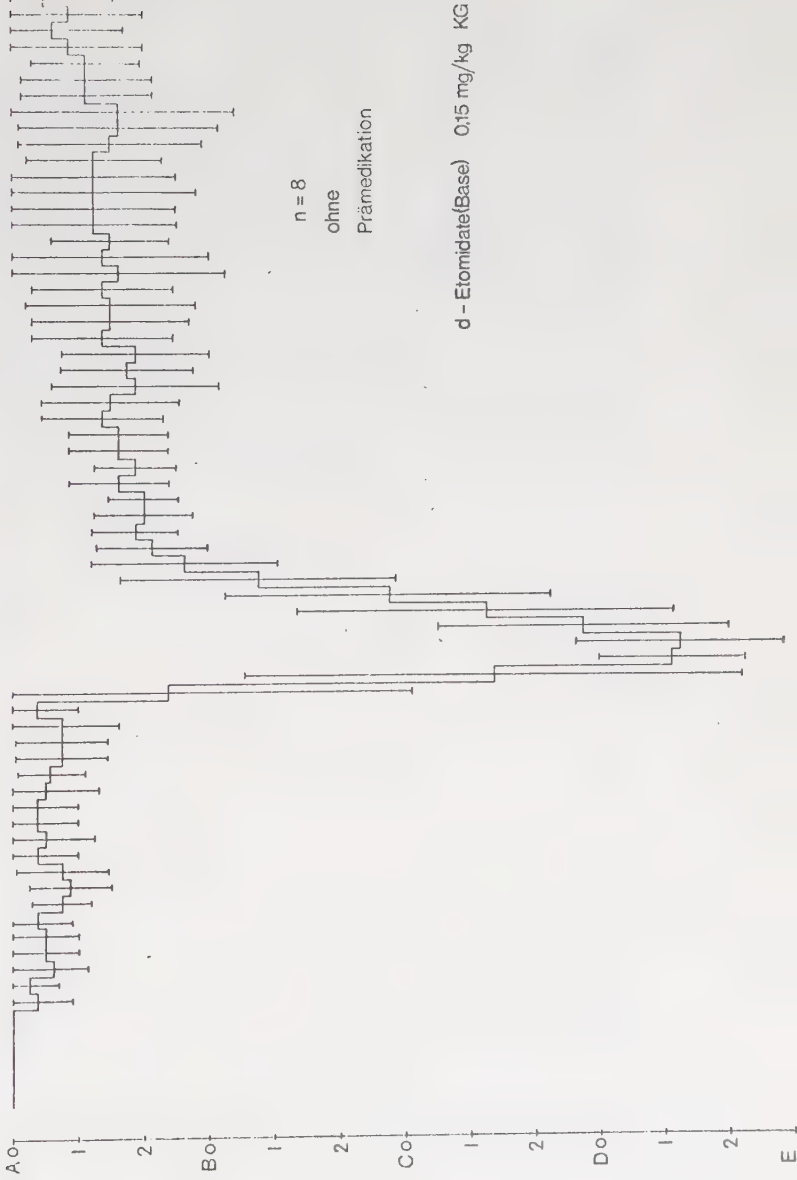
a) 60-Sekunden-Injektion (0,15mg/kg KG):

Der Verlauf des Mittelwerts-Hypnogrammes (Abb. 3) zeigt nach einem Stadium absoluter Wachheit von der 16. bis zur 12. Minute, eine anschließende Phase leichter Ermüdung (bis A_1), die bis zur Injektion von Etomidate anhält. In den ersten beiden Minuten nach Injektionsbeginn wird das absolute Maximum der Wirkung (D_1) erreicht, wobei die erhebliche Streuung auf die unterschiedliche Anflutung hinweist. 5 Minuten nach Schlafbeginn läßt durchschnittlich die maximale Wirkung nach. Die große Streuung in dieser, wie auch in den ausklingenden Phasen und den anschließenden Zeitabschnitten nach dem Erwachen bis zur 30. Minute, kennzeichnet die verschieden rasche Anflutung von Etomidate bei dieser Applikationsart.

Doppelblindstudie II

Mittelwerte der Schlatiefen bei Injektionszeit: 60 sec

t [min]

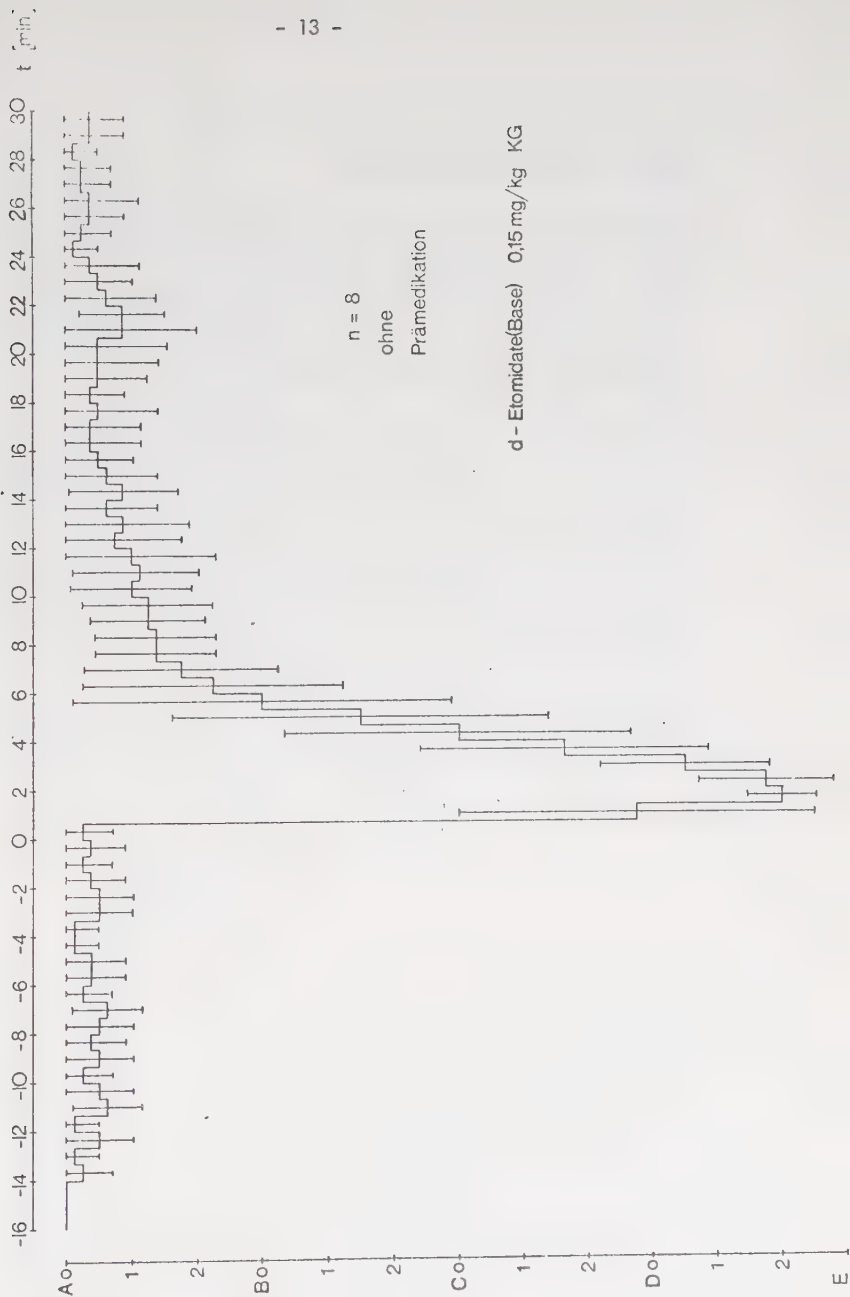


b) 10-Sekunden-Injektion (0,15mg/kg KG):

Bis zur Applikation des Hypnotikums treten hierbei leichte Ermüdungserscheinungen mit geringer Streuung auf (Abb. 4). Eine halbe Minute nach Injektionsbeginn wird das Wirkungsmaximum erreicht und nach ein-
einhalb Minuten das absolute Maximum (D_2). Von besonderer Bedeutung ist die geringe Streuung zur Zeit des absoluten Maximums, die auf einen allgemein tieferen Schlaf hinweist. Das Maximum der Schlaftiefe (C_0) wird bereits nach 4 Minuten verlassen und nach 6 Minuten ist das Ausgangsverhalten nahezu wieder erreicht. Die Stadien ab der 10. Minute bis zum Versuchsende in der 30. Minute gleichen denen vor der Narkose: die minimale Streuung in diesem Zeitabschnitt bedeutet, daß bei diesem Applikationsmodus Nachschlafstadien fehlen.

Doppelblindstudie II

Mittelwerte der Schlafstiefen bei Injektionszeit: 10 sec

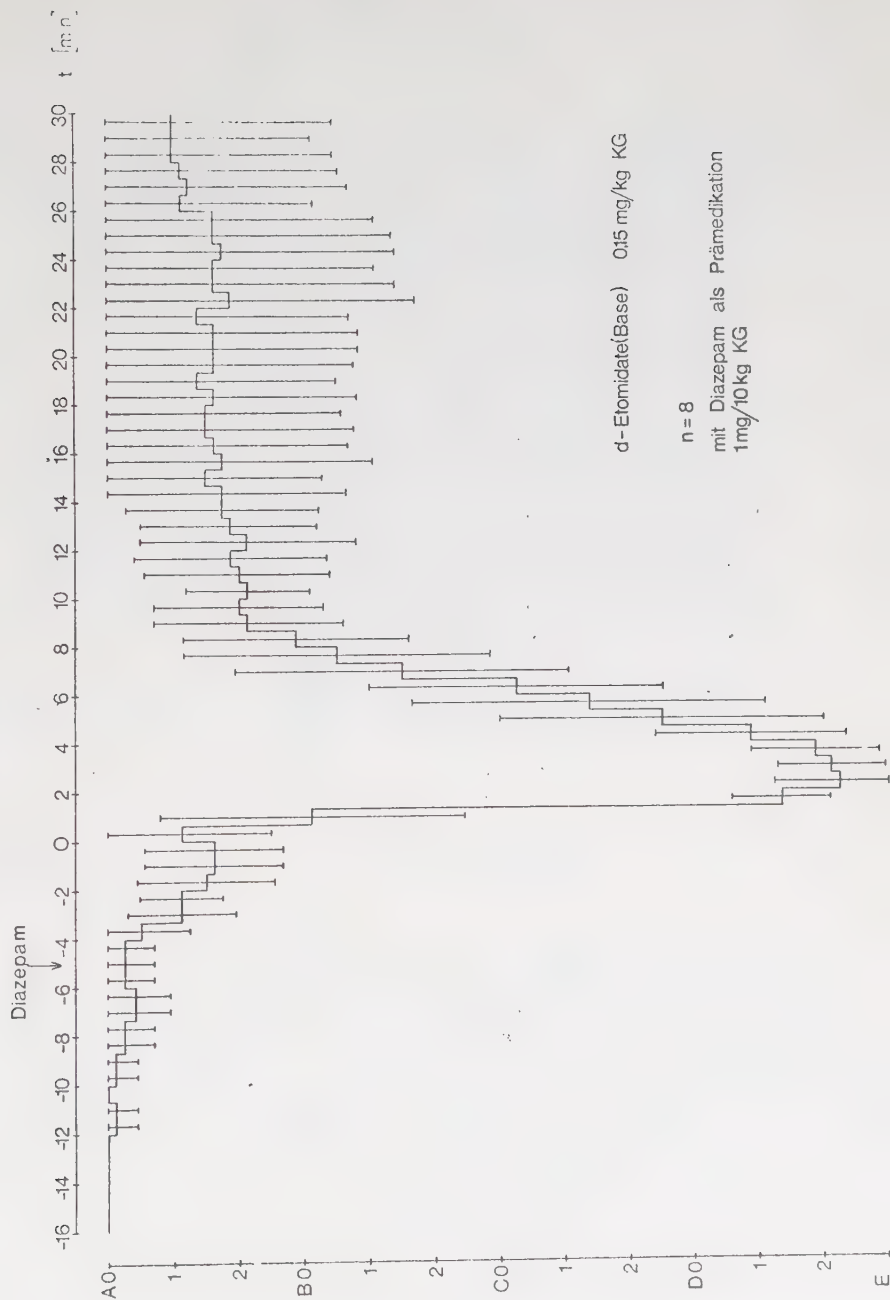


c) 60-Sekunden-Injektion (0,15 mg/kg KG) mit Diazepam
(1 mg/10 kg KG) als Prämedikation:

Sowohl bei den ersten klinischen Untersuchungen als auch bei denen an freiwilligen Versuchspersonen zur Histaminfreisetzung (5) wurden in den tiefen Schlafstadien vereinzelt Myokloni festgestellt. Um eine ruhigere Anaesthetie zu erreichen, wurde in einer Versuchsreihe zur Prämedikation Diazepam (1 mg/10 kg KG) intravenös verabreicht.

Bis zur Applikation von Diazepam 5 Minuten vor Injektionsbeginn gleichen sich die Hypnogramme (siehe auch Abb. 3 und 4). Auf Grund der Prämedikation werden Ermüdungsstadien bis A_2 , eine Minute vor Etomidate-Injektion erreicht. In Abb. 5 ist zu erkennen, daß 1 Minute nach Injektionsbeginn das Wirkungsmaximum erreicht wird und nach eineinhalb Minuten das absolute Maximum (D_2). Die Dauer der größten Schlaftiefe wird durch Diazepam verlängert, so daß das Maximum erst in der 6. Minute verlassen wird. Die geringe Streuung während der größten Schlaftiefe zeigt, daß Diazepam eine Potenzierung der Narkose in ihrer Tiefe ermöglicht. Die große Streuung in der ausklingenden Phase wird durch Nachschlafstadien bewirkt, die durch Diazepam hervorgerufen werden.

Doppelblindstudie II
Mittelwerte der Schläftiefen bei Injektionszeit: 60 sec



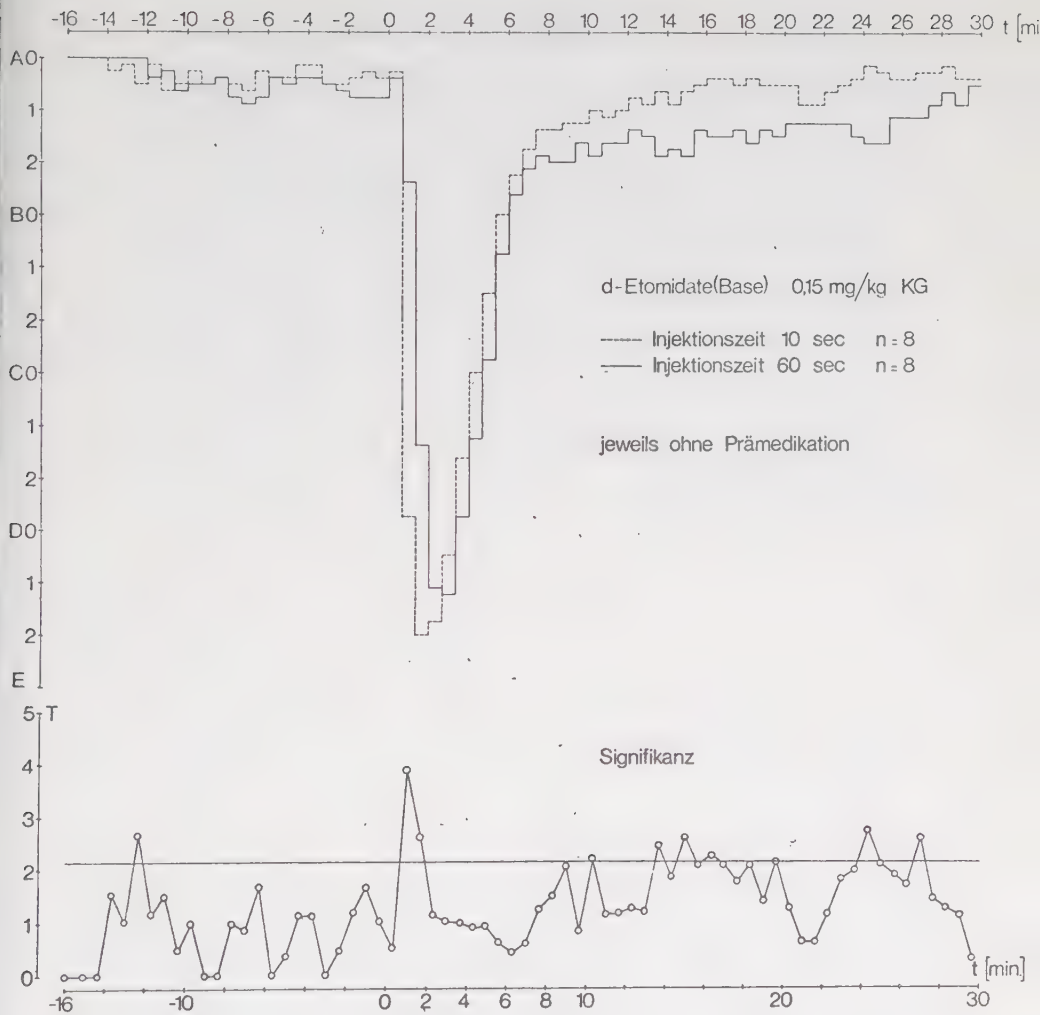
d) Signifikanz:

Der Vergleich der Mittelwerte zwischen der 10- und 60-Sekunden-Injektion und die graphische Darstellung der Signifikanz (Abb. 6; Tabelle siehe Anhang) zeigt, daß bei gleicher Dosierung auf Grund der kürzeren Injektionszeit ein signifikant schnelleres Einschlafen und ein tieferes Schlafstadium erreicht wird. Der signifikante Unterschied in der Ermüdungsstärke 13 Minuten vor Injektionsbeginn, läßt sich durch die verschiedenen Müdigkeitsstadien und die zu diesem Zeitpunkt geringe Streuung erklären, die sich in der Berechnung derartig niederschlägt. Bei der 10-Sekunden-Injektion nimmt die Wirkung schneller ab, und in der ausklingenden Phase ist die Schläfrigkeit der Probanden deutlich geringer als bei der 60-Sekunden-Injektion, was aus der Abbildung 6 deutlich hervorgeht. Die Stadien sind in der 10., 13., 15., 16., 24. und 27. Minute signifikant verschieden.

Bei der Darstellung der Signifikanz befindet sich die Signifikanzschwelle bei $T = 2,145$, entsprechend 14 Freiheitsgraden.

- 17 -
Doppelblindstudie II

Vergleich zweier Mittelwerte

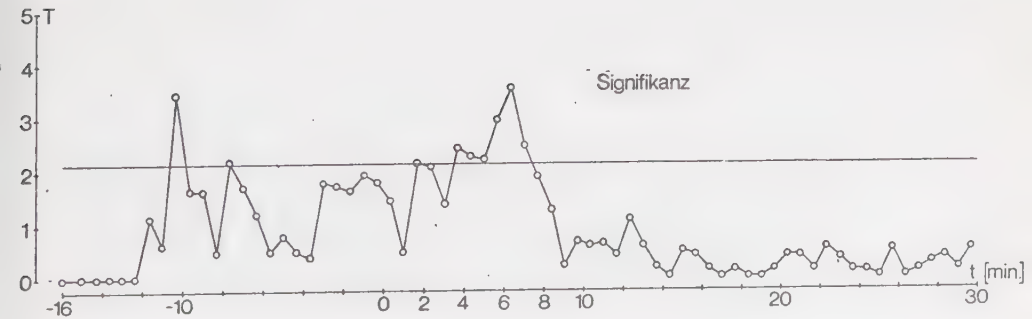
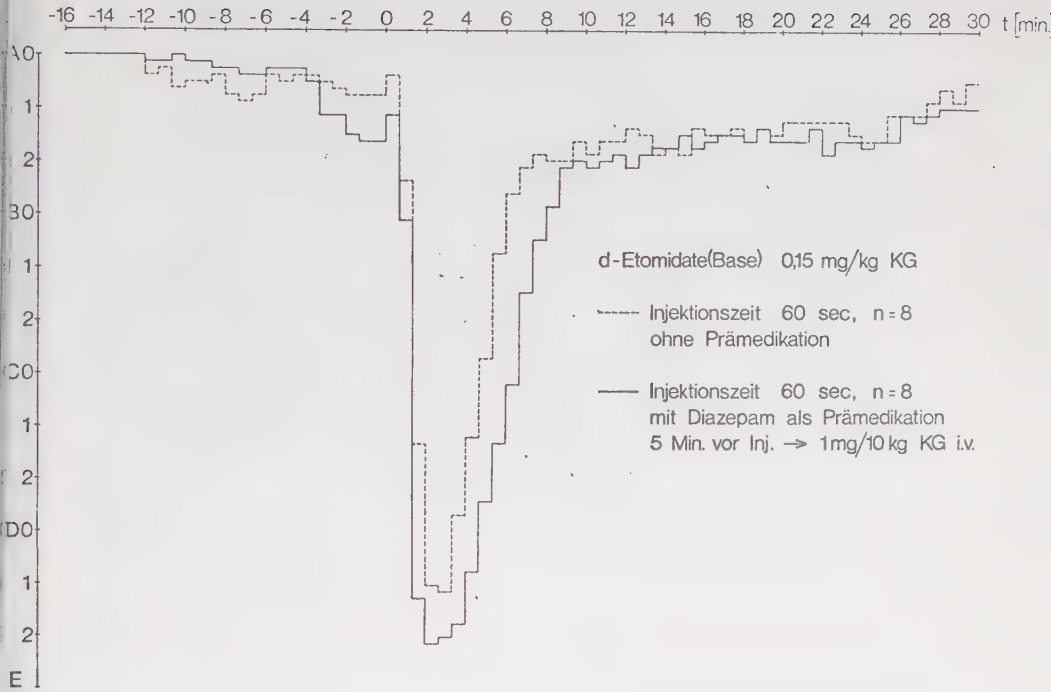


Der Vergleich der 60-Sekunden-Injektionen mit und ohne Prämedikation (Diazepam) ist in Abb. 7 wiedergegeben. Der signifikante Unterschied zur 10. und 12. Minute erklärt sich aus den gleichen Gründen wie in Abb. 6 zur 13. Minute. Von besonderer Bedeutung sind die signifikanten Wirkungsunterschiede nach eineinhalb, und von der 4. bis zur 7. Minute. Diazepam als Prämedikation bewirkt ein schnelleres Einschlafen und eine signifikant tiefere und längere Schlafdauer (1 1/2 bis 2 Minuten länger) als bei gleicher Dosis ohne Prämedikation. Außerdem fällt die annähernd gleiche Müdigkeitsstärke von der 8. Minute bis Versuchsende zwischen diesen beiden Applikationsarten auf, d.h. die Abflutzeit wird vor allem durch die Injektionsgeschwindigkeit bestimmt (siehe Abb. 6).

In Abb. 7 liegt die Signifikanzschwelle bei $T = 2,145$ entsprechend 14 Freiheitsgraden.

Doppelblindstudie II

Vergleich zweier Mittelwerte



e) Wirkungszeiten:

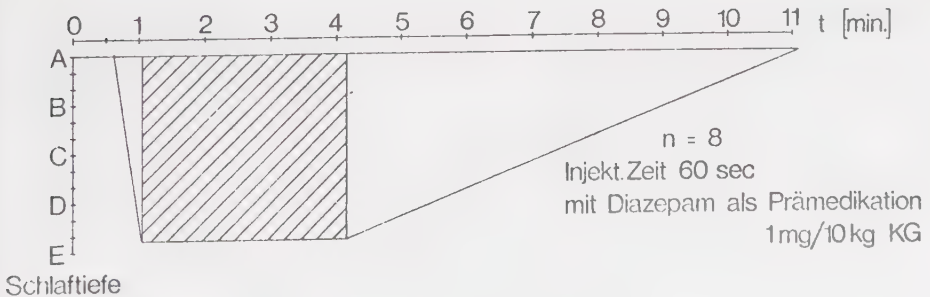
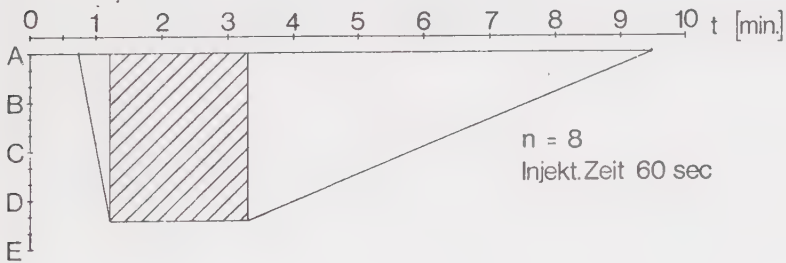
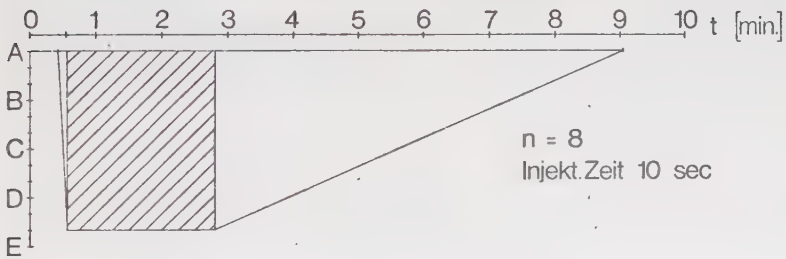
Die graphische Wiedergabe der Wirkungszeiten, sowohl der Mittelwerte (Abb. 8) als auch der Vergleich jeweils zweier Mittelwerte einschließlich der Signifikanz (Abb. 9), verdeutlicht die in den Hypnogrammen gefundenen Ergebnisse (Tabelle der Einzelwerte siehe Anhang). Nur 25 Sekunden dauert die Latenzzeit bei der 10-Sekunden-Injektion, gegenüber 44 Sekunden bei der 60-Sekunden-Injektion ohne Prämedikation, und 37 Sekunden bei der 60-Sekunden-Injektion mit Prämedikation. Ähnlich verhält es sich mit der Zeitdauer bis zum Beginn des Wirkungsmaximums. 34 Sekunden zu 72 Sekunden zu 62 Sekunden, wobei zwischen der 10- und 60-Sekunden-Injektion ohne Prämedikation, wie bei der Latenzzeit ein signifikanter Unterschied besteht. Das Ende des Wirkungsmaximums tritt bei Prämedikation mit Diazepam am spätesten (über 4 Minuten nach Injektionsbeginn) ein. Das Wirkungsende ist bei allen drei Applikationsarten zwischen der 9. und der 11. Minute nach Injektionsbeginn erreicht.

Abb. 8, 9: Vergleichende schematische Darstellung der Wirkungszeiten nach 0,15 mg/kg KG Etomidate aus dem EEG. _____ Latenzzeit,



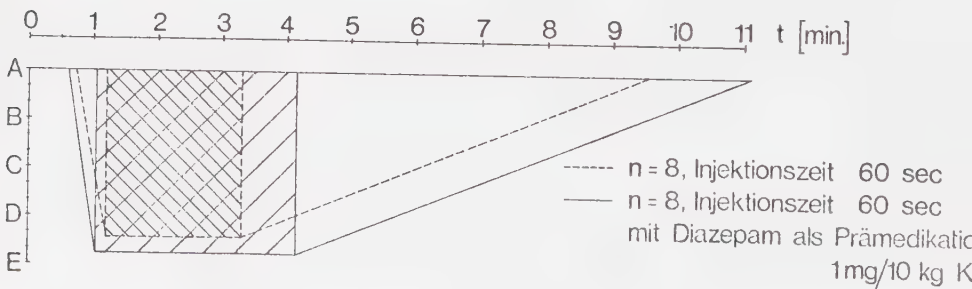
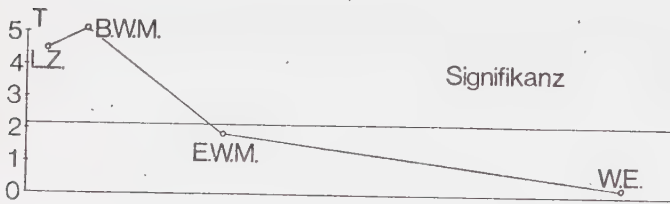
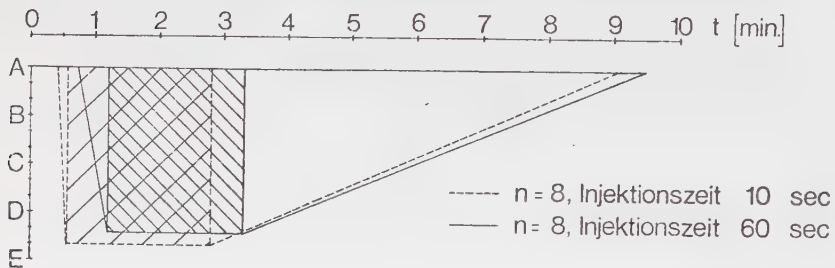
Doppelblindstudie II

Mittelwerte der Wirkungszeiten von
d-Etomidate(Base) 0,15 mg/kg KG



Doppelblindstudie II

Vergleich zweier Mittelwerte der Wirkungszeiten
von d-Etomidate(Base) 0,15 mg/kg KG



f) Besondere Graphoelemente:

Die Indexwerte für K-Komplexe, Vertex-Wellen und andere Graphoelemente bei den einzelnen Versuchspersonen sind aus der Übersicht (Tab. 1) zu entnehmen. Die Zahlen beziehen sich auf die absolute Häufigkeit der Elemente bei Vertex-Wellen und K-Komplexen, bei Sigma-Spindeln, Serien von Lambdaoid-Wellen und $\mathcal{V}$ -Gruppen (1, 14, 15).

Injektionszeit:

60 Sekunden

	V	K	$\mathcal{G}$	$\mathcal{S}$	$\mathcal{V}$
Vp 1			97		
Vp 2			51		
Vp 3	1		35	5	
Vp 4	1	1	21		
Vp 5			53		3
Vp 6			42		5
Vp 7	1	3	84		
Vp 8	<u>3</u>	<u>/2W</u>	<u>59</u>	<u>6</u>	<u> </u>
	6	4/2W	442	11	8

Injektionszeit:

60 Sekunden mit
Diazepam als
Prämedikation

	V	K	$\mathcal{G}$	$\mathcal{S}$	$\mathcal{V}$
Vp 1	4	9	153	15	
Vp 2			151		
Vp 3			51		
Vp 4	1		59		13
Vp 5	4	41	199	53	2
Vp 6			99	10	
Vp 7			60		
Vp 8	<u> </u>	<u>1</u>	<u>173</u>	<u> </u>	<u> </u>
	9	51	945	78	15

Injektionszeit:

10 Sekunden

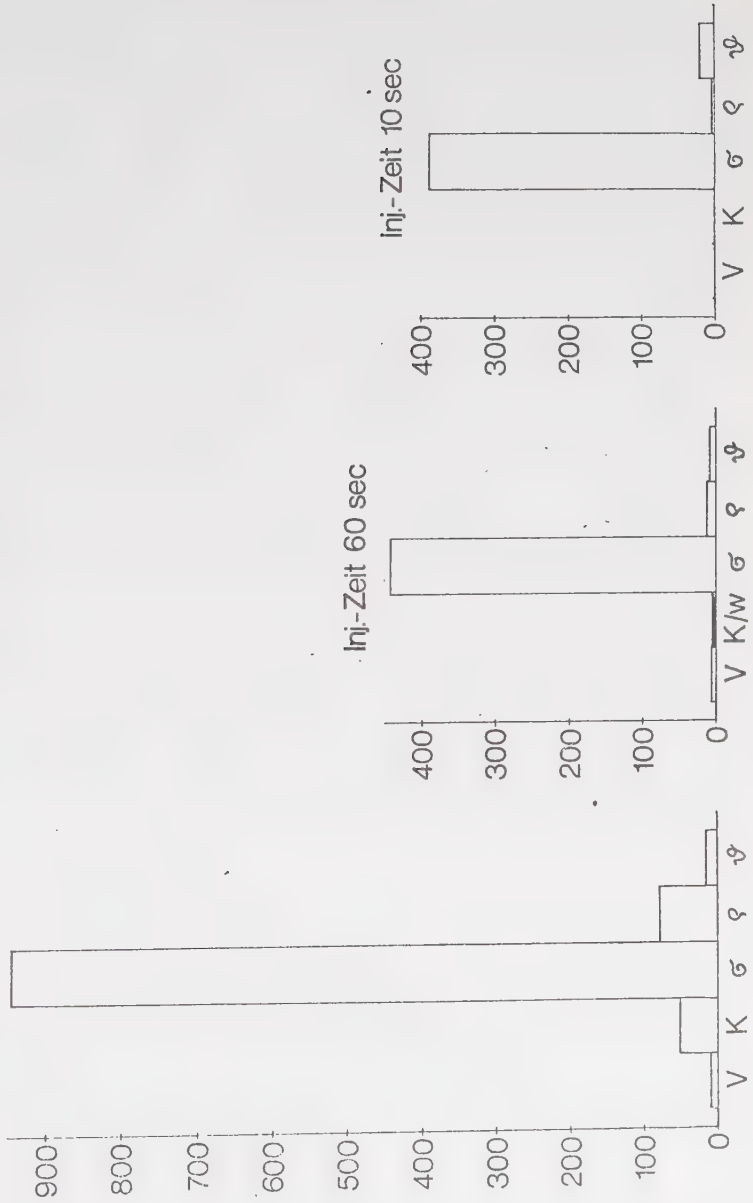
	V	K	Ø	?	?
Vp 1			38		
Vp 2			57		
Vp 3			33		
Vp 4			78		3
Vp 5			33		14
Vp 6			82	3	3
Vp 7			30		
Vp 8			36		
	0	0	387	3	20

Tab. 1: Häufigkeit der besonderen Graphoelemente bei den einzelnen Versuchspersonen.

In einer vergleichenden Zusammenfassung erkennt man für V, K und Ø hohe Werte bei 60-Sekunden-Injektion mit Prämedikation und bei 10-Sekunden-Injektionszeit geringere als bei der 60-Sekunden-Injektionszeit ohne Prämedikation. Genaue Angaben sind aus der Säulendarstellung (Abb. 10) zu entnehmen.

Abb. 10: Graphische Darstellung der Häufigkeit besonderer Graphoelemente.

Inj.-Zeit 60 sec
mit Diazepam als Prämed.



g) Okulogramm:

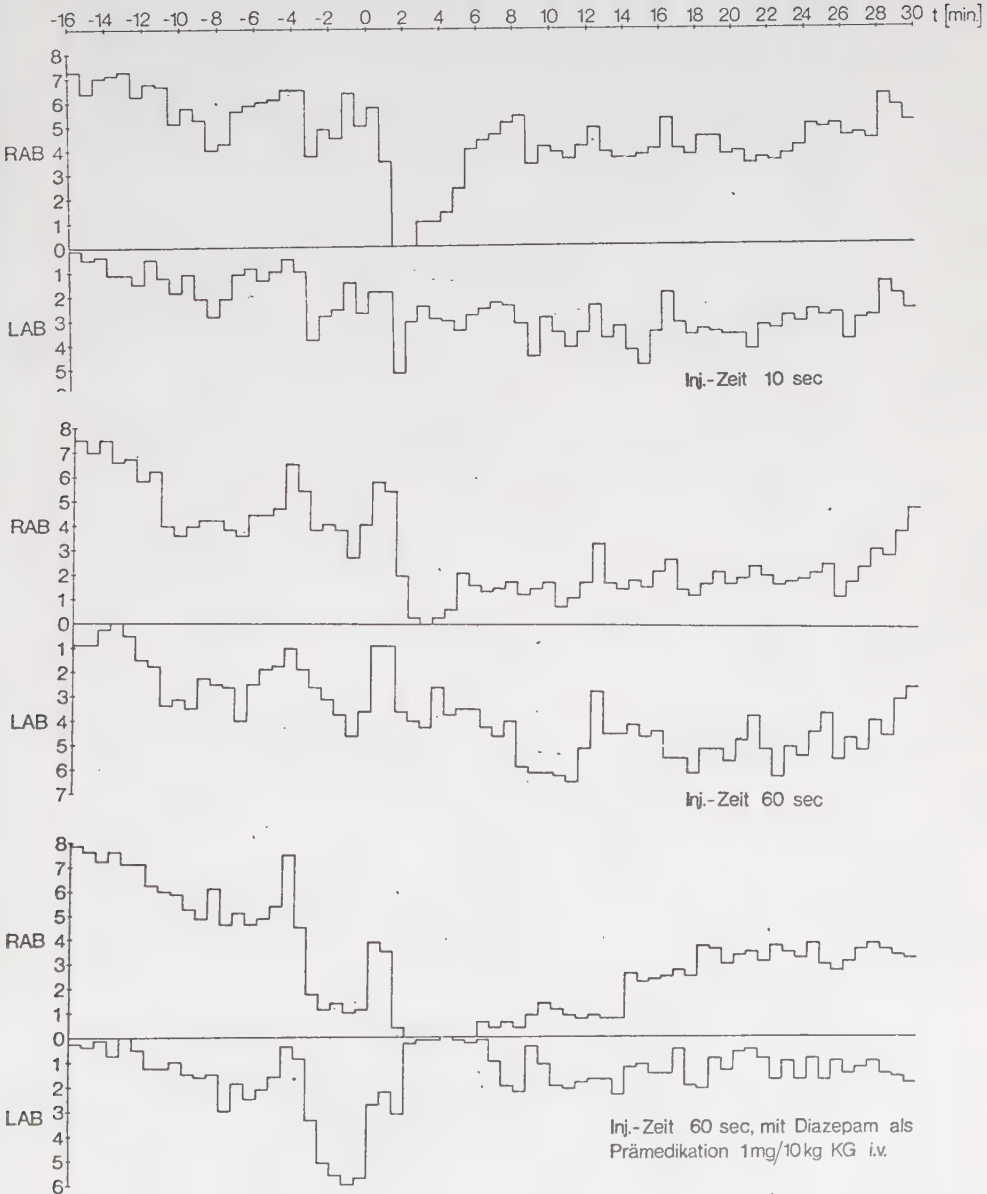
Die Häufigkeit von raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen wurde in Indexzahlen ausgewertet, die die Prozentzeit ihres Auftretens in den entsprechenden Epochen ausdrücken ($10 = 100\%$, $0 = 0\%$).

Rasche Augenbewegungen treten im Wachzustand häufig auf und dienen als Maß motorischer Aktivität. Dabei sind willkürliche und unwillkürliche rasche Bulbusbewegungen bei geschlossenen Lidern oft nicht unterscheidbar vom flüchtigen Öffnen und Schließen der Augen und unwillkürlichen Lid-schlägen. Die RAB als Ausdruck motorischer Aktivität erlöschen in den Nar-ko-se-stadien völlig (Abb. 11).

Der Zeitraum, in dem die RAB vollkommen fehlen, ist bei der 60-Sekunden-Injektion mit vorheriger Prämedikation am längsten, am kürzesten bei gleicher Injektionszeit jedoch ohne Prämedikation. Bezeichnend hoch sind die RAB-Indices nach Ende des Wirkungsmaximums bei der 10-Sekunden-Injektion, was für die schnelle Abflutung der Substanz und den relativ wachen Zustand der Probanden spricht, im Gegensatz zu den anderen beiden Versuchsreihen.

Die langsamen pendelförmigen Bulbusbewegungen (LAB) erlöschen gewöhnlich in tiefen Schlafstadien. Der Mittelwertskurve (Abb. 11) ist jedoch zu entnehmen, daß dies bei der 10- und 60-Sekunden-Injektion ohne Prämedikation nicht der Fall ist, obwohl genügend tiefe Schlafstadien erreicht werden, wie aus dem Hypnogrammen zu sehen ist.

Doppelblindstudie II
Mittelwerte der raschen und langsamen Augenbewegungen
von d-Etomidate(Base) 0,15 mg/kg KG



h) Nebenwirkungen:

Wie bereits erwähnt, wurden sowohl bei den ersten klinischen Untersuchungen als auch bei denen an freiwilligen Versuchspersonen zur Histaminfreisetzung (5) in den tiefen Schlafstadien vereinzelt Myokloni festgestellt. Deshalb galt auch hier ein Hauptaugenmerk diesen Erscheinungen. Tabelle 2 zeigt, daß sich das Auftreten von Myokloni nach Diazepam-Prämedikation erheblich verringert.

Injektionszeit (Sek.)	10	60	60 mit Dia. als Prämed.
Dosis mg/kg KG	0,15	0,15	0,15
n	8	8	8
Vp 1	+++	0	0
Vp 2	0	0	0
Vp 3	+	+	0
Vp 4	0	0	0
Vp 5	+	0	0
Vp 6	0	++	0
Vp 7	+++	+++	+++
Vp 8	++	0	0
0 =	37,5 %	62,5 %	87,5 %
+	25 %	12,5 %	0 %
++ =	12,5 %	12,5 %	0 %
+++ =	25 %	12,5 %	12,5 %

Tabelle 2: Myokloni:

0 = keine

+ = leichte, nur Sekunden dauernde Fingerbewegungen;

++ = mittelstarke Bewegungen der Extremitäten;

+++ = starke Bewegungen mehrerer Muskelgruppen.

Unterhalb der Tabelle die prozentuale Verteilung.

i) Fragenkatalog:

Bei der Beurteilung des Fragenkataloges (Tab. 3) ist die Zeit der Befragung, nämlich 30 Minuten nach Injektionsbeginn zu berücksichtigen. Eine Befragung 2 Stunden nach der Injektion ergab, daß alle Versuchspersonen nach den 16 Narkosen ohne Diazepam-Prämedikation voll leistungsfähig waren und ihrem Studium bzw. ihrer Arbeit normal nachgehen konnten. Zwei der acht Versuchspersonen mit Diazepam als Prämedikation waren 8 Stunden danach noch schläfrig und verspürten Kopfschmerzen, sechs von acht bekamen nach der i.v. Applikation von Diazepam eine Thrombophlebitis.

Injektionszeit (Sek.)	10		60		60 mit D. als P.	
Dosis (mg/kg KG)	0,15		0,15		0,15	
n	8		8		8	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
1. Fühlen Sie sich matter als vorher?	1	7	2	6	6	2
2. Haben Sie das Gefühl, geschlafen zu haben?	5	3	2	6	5	3
3. Haben Sie ein ungutes Gefühl im Magen? Übelkeit?	0	8	0	8	0	8
4. War Ihnen schlecht während des Aufwachens?	0	8	0	8	0	8
5. Haben Sie Kopfschmerzen?	4	4	0	8	1	7
6. Haben Sie Schmerzen? a) Allgemein?	0	8	0	8	0	8
b) an der Injektionsstelle?	1	7	1	7	1	7
7. Können Sie klar denken?	8	0	8	0	8	0
8. Haben Sie Grundkrankheiten?	1	7	1	7	1	7
9. Sind Sie Sportler?	6	2	6	2	6	2
10. Haben Sie am Abend vorher ausgiebig gegessen?	3	5	4	4	5	3
11. Haben Sie am Vortag oder morgens Medikamente eingenommen?	2	6	1	7	1	7
12. Haben Sie am Abend vorher Alkohol getrunken?	1	7	3	5	2	6
Drogen eingenommen?	0	8	0	8	0	8
13. Haben Sie an den Extremitäten ein a) Kältegefühl?	0	8	0	8	0	8
b) Pelziges Gefühl?	3	5	1	7	0	8

Injektionszeit (Sek.)	10		60		60 m. D. a. P.	
Dosis (mg/kg KG)	0,15		0,15		0,15	
n	8		8		8	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
14. Hatten Sie erotische Vorstellungen, Träume?	0	8	0	8	0	8
15. Sind die Bewegungen verändert?	2	6	1	7	7	1
16. Hatten Sie Angst vor der Narkose?	2	6	0	8	1	7
17. War die Narkose angenehm?	7	1	8	0	8	0
18. Hautrötung?						
a) Injektionsstelle?	0	8	0	8	0	8
b) Allgemein?	0	8	0	8	0	8
	s / m / n		s / m / n		s / m / n	
19. Sind Sie wetterempfindlich?	0	2 6	0	2 6	0	2 6
	g / m / s		g / m / s		g / m / s	
20. Wie ist Ihre Kondition zur Zeit?	6	0 2	6	0 2	5	2 1
	n/0-20/20-40		n/0-20/20-40		n/0-20/20-40	
21. Sind Sie Raucher?	6	1 1	6	1 1	6	1 1
	o.B./verän.		o.B./verän.		o.B./verän.	
22. Sehen, Hören, Schmecken, Riechen, Sprache?	8	0	8	0	7	1
	0/1/2/3/4		0/1/2/3/4/5		0/1/2/3/4/5/6	
23. Haben Sie schon einmal eine Narkose bekommen?	0	1 2 2 3	0	2 0 3 0 3	1	1 1 0 2 1 2
24. Welche Narkose war Ihnen am angenehmsten?	2		2		4	

Tabelle 3: 24 Fragen, 30 Minuten nach Injektionsbeginn.

Erläuterungen zum Fragenkatalog:

- zu 5: Kopfschmerzen wurden ausnahmslos auf den Druck der EEG-Haube zurückgeführt.
- zu 8: Bei einer Versuchsperson lag eine Doppelniere rechts vor.
- zu 11: An Medikamenten wurden zumeist Vitamintabletten eingenommen
(Zeit der Versuche: Februar)
- zu 12: Der Alkoholgenuß war in keinem Fall übermäßig und lag mindestens 10 Stunden zurück.
- zu 13b: Pelziges Gefühl wurde vor allem an Händen und Füßen beobachtet und auf das lange ruhige Liegen bzw. auf zu eng geschnallte EKG-Kontaktelektroden zurückgeführt. Ein Proband gab ein pelziges Gefühl am ganzen Körper an.
- zu 15: Waren die Bewegungen verändert, so machte sich dies durch Schwindelgefühl und Schwäche in den Beinen bemerkbar.
- zu 19: s / m / n = stark / mittel / nein;
- zu 20: g / m / s = gut / mittel / schlecht;
- zu 21: n/0-20/20-40 = nein/0-20/20-40 Zigaretten;
- zu 22: o.B. / verän. = ohne Befund / verändert; eine Versuchsperson sprach verwaschen (in der Reihe mit Diazepam-Prämedikation).
- zu 23: Berücksichtigt wurden hierbei nur Narkosen innerhalb der letzten Jahre.

Auf die Frage, was die Probanden beim Einschlafen empfunden haben, wurden folgende Angaben gemacht: Bei:

10-Sekunden-Injektion:

Nicht bemerkt (2); rauschartiges Gefühl (3); Schweregefühl von der Injektionsstelle ausgehend (1); Wärmegefühl am ganzen Körper (1); müde geworden (2); langsam eingeschlafen (2); schlagartig eingeschlafen (1); glaubt, immer bei Bewußtsein gewesen zu sein, war jedoch nicht in der Lage, sich bemerkbar zu machen (1).

60-Sekunden-Injektion ohne Prämedikation:

Übergangslos (2); müde geworden (2); nicht bemerkt (6); langsam eingeschlafen (1); rauschartiges Gefühl (2); Schweregefühl beim Einschlafen (1); glaubte, seine Beine würden sich heben (1).

60-Sekunden-Injektion mit Prämedikation (Diazepam):

Nicht bemerkt (3); Brennen bei Diazepam-Injektion (2); müde geworden (2); rauschartiges Gefühl (1); Etomidate-Injektion nicht bemerkt (2); schlagartig eingeschlafen (1).

Die Empfindungen beim Erwachen aus der Narkose wurden wie folgt geschildert: Bei:

10-Sekunden-Injektion:

Nicht bemerkt, ohne Übergang (3); langsam klar geworden (2); bemerkte, wie er sich bewegte (1); auf Ansprache aufgewacht (1); sah alles verschwommen wie mit Fischeugen (1); schlagartig wach (1); Schmerzen an der Injektionsstelle (1).

60-Sekunden-Injektion ohne Prämedikation:

Nicht bemerkt, übergangslos (6); langsam aufgewacht (2); pelziges Gefühl am ganzen Körper (1).

60-Sekunden-Injektion mit Prämedikation (Diazepam):

Übergangslos (4); fließend, langsam aufgewacht (2); auf Ansprache wach geworden (1); Geräusche wie durch Watte gehört (1); aufgewacht wie nach tiefem Schlaf (1).

Einige Versuchspersonen machten mehrere Angaben zur selben Fragestellung.

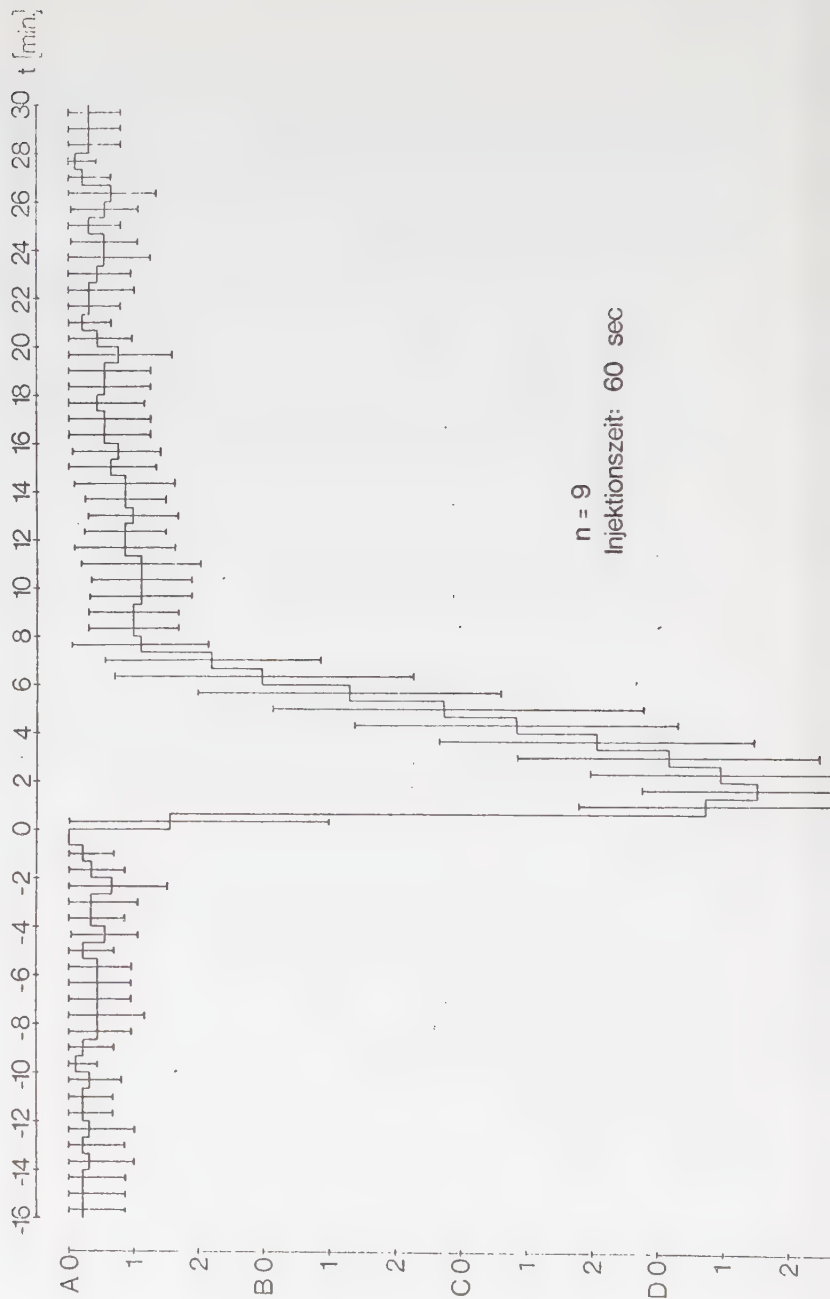
3. Doppelblindstudie III:

a) Einfachdosis (0,15 mg/kg KG):

Die Dosierung von 0,15 mg/kg KG (Einfachdosis) bei 60 Sekunden Injektionszeit deckt sich mit der "60-Sekunden-Injektion" der Doppelblindstudie II, bis auf die NaCl-Applikation 5 Minuten vor Verabreichung von Etomidate. Aus Abb. 3 und Abb. 12 ist zu erkennen, daß die Hypnogramme nahezu identisch sind, bis auf die geringe Streuung und Schläfrigkeit von der 7. bis zur 30. Minute bei der Einfachdosierung, die sich nur durch eine zufallsbedingte raschere Abflutung der Substanz in dieser Versuchsreihe erklären lassen. Auf eine genauere Erläuterung der Einfachdosis kann deshalb verzichtet werden.

Doppelblindstudie III

Mittelwerte der Schlaftiefen bei Einfachdosis (0,15 mg/kg KG)

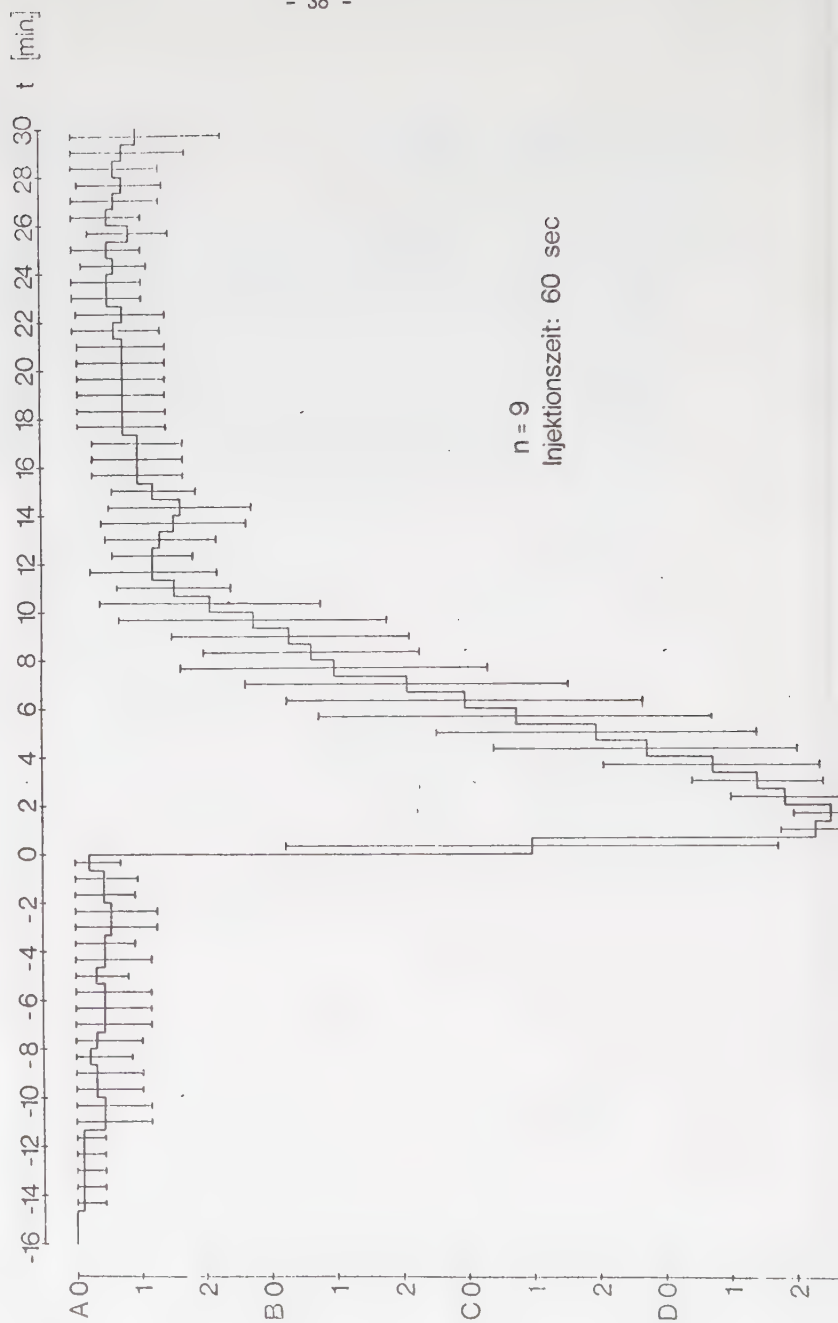


b) Doppelte Dosis (0,30 mg/kg KG):

Mit 0,30 mg/kg KG - die Gesamtdosis betrug durchschnittlich 20 - 22 mg - wird eine tiefere und längere Schlafzeit erreicht (Abb. 13). Durch die erhöhte Konzentration trat 30 Sekunden nach Injektionsbeginn die maximale Wirkung ein und weitere 30 Sekunden später das absolute Maximum (E). Die geringen Standardabweichungen während der größten Schlaftiefe weisen auf einen tiefen Schlaf hin. Die Versuchspersonen waren im Durchschnitt in der 8. Minute ansprechbar und hatten keinerlei Nachschlafstadien.

Doppelblindstudie III

Mittelwerte der Schlaftiefen bei doppelter Dosis (0,30 mg/kg KG)

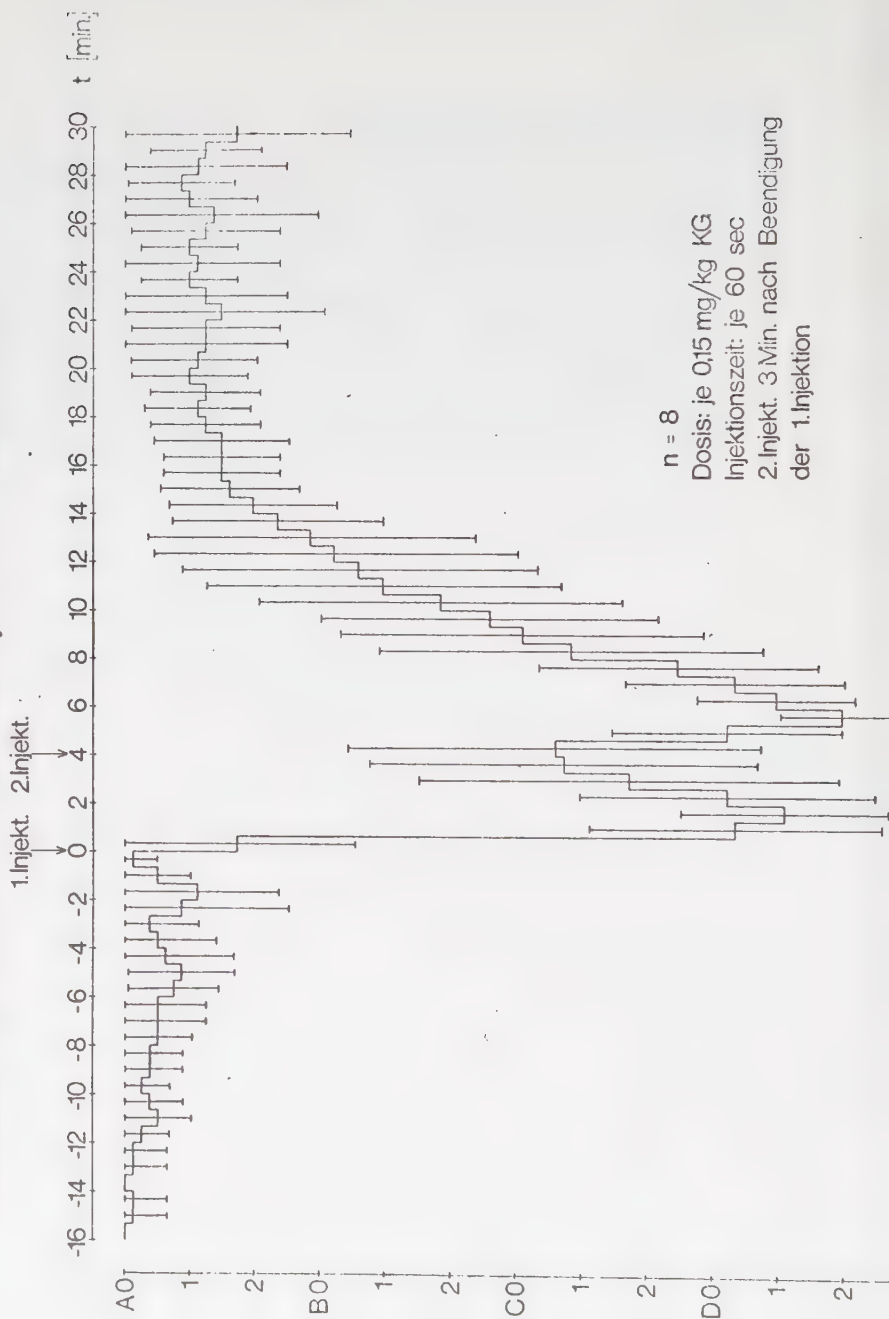


c) Nachinjektion (2 x 0,15 mg/kg KG):

Hierbei wurden 2mal 0,15 mg/kg KG verabreicht, wobei die 2. Injektion 3 Minuten nach Beendigung der 1. Injektion erfolgte. Die graphische Darstellung (Abb. 14) entspricht bis zur 4. Minute, auch hinsichtlich der Streuung, den Ergebnissen aus der Doppelblindstudie II. Die Nachinjektion ergab in der 7. Minute eine verstärkte Wirkung, die Standardabweichung ist im Maximum geringer und die Dauer des Schlafes wird wesentlich verlängert. Die Abflutung erfolgte durch die größere Konzentration langsamer. Die Probanden waren durchschnittlich ab der 12. Minute ansprechbar.

Doppelblindstudie III

Mittelwerte der Schlaftiefen bei zwei Injektionen nacheinander



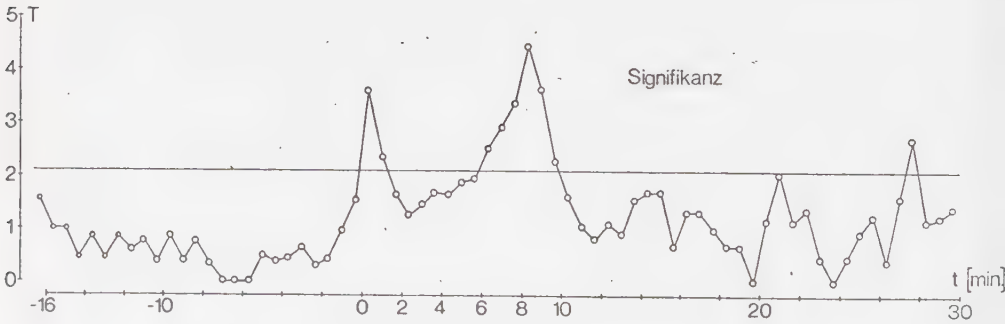
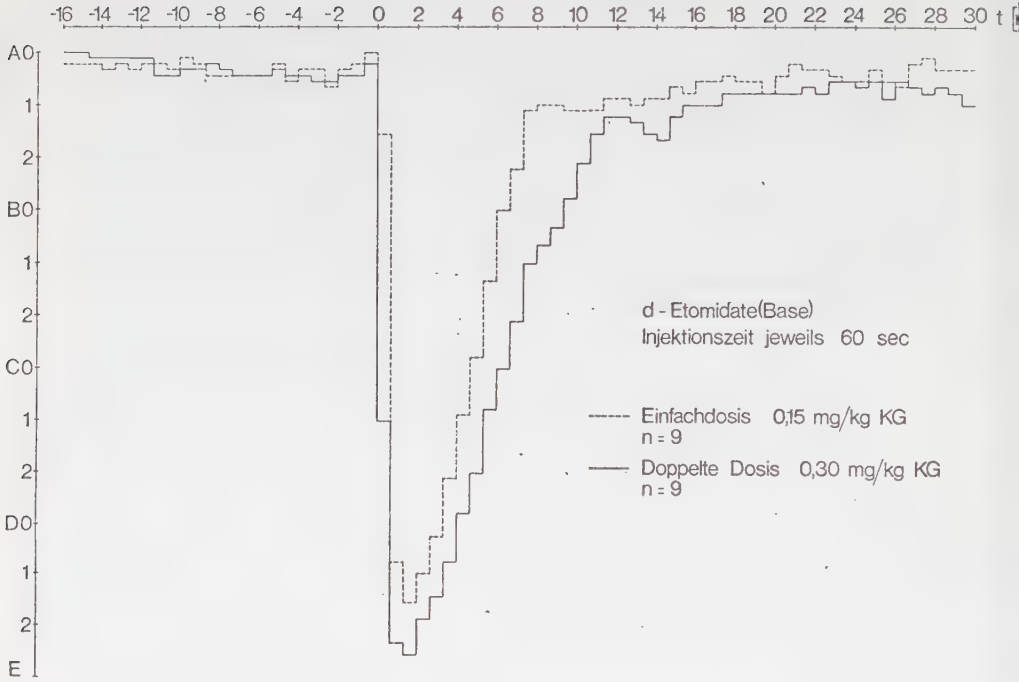
d) Signifikanz:

Der Vergleich der Mittelwerte zwischen Einfachdosis (0,15 mg/kg KG) und doppelter Dosis (0,30 mg/kg KG) (Abb. 15) zeigt noch während der Injektionsdauer in den ersten 60 Sekunden einen signifikant schnelleren Wirkungsanstieg und tiefere Schlafstadien bei doppelter Dosis. Von der 6. bis 10. Minute ist der Schlaf gegenüber der Einfachdosis ebenfalls signifikant tiefer und die Schlafdauer verlängert. Der signifikante Unterschied in der 28. Minute ergab sich rechnerisch durch eine geringe Standardabweichung bei relativ großem Wirkungsunterschied zwischen beiden Applikationsarten.

Die Signifikanzschwelle in der Abbildung 15 befindet sich bei $T = 2,120$ entsprechend der 16 Freiheitsgrade. (Einzeldaten siehe Tabellen im Anhang).

Doppelblindstudie III

Vergleich zweier Mittelwerte

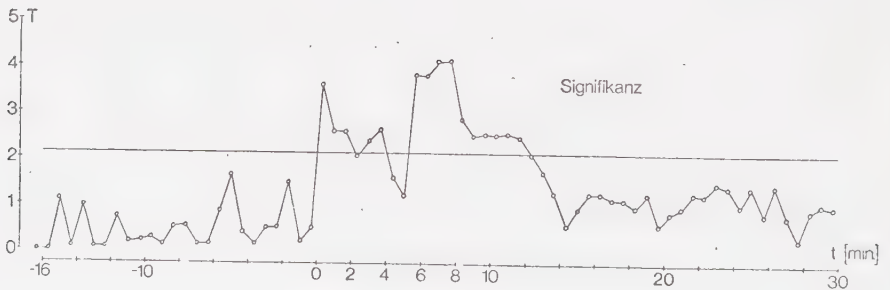
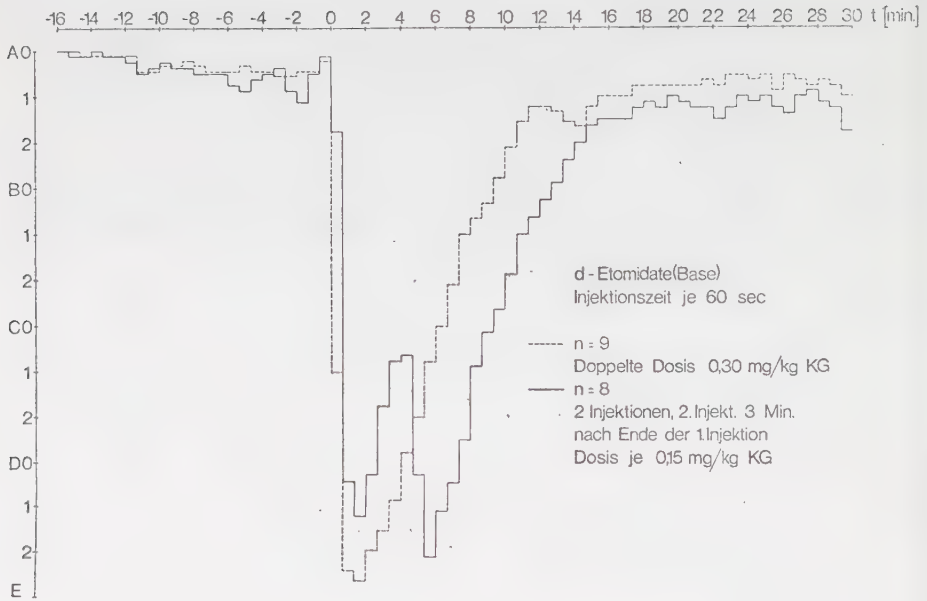


Wie in Abb. 15 zeigt der Vergleich zwischen doppelter Dosis und Nachinjektion (Abb. 16) in der 1. Minute nach Injektionsbeginn einen signifikant tieferen und rascheren Wirkungsanstieg bei der doppelten Dosierung, der bis zur 2. Minute anhält und gleichfalls in der 3. Minute besteht. Von der 5. bis zur 12. Minute ist der Schlaf durch die Potenzierung der Nachinjektion signifikant tiefer und länger im Gegensatz zur doppelten Dosis.

In der graphischen Darstellung der Signifikanz (Abb. 16) liegt die Signifikanzschwelle bei $T = 2,131$ bei 15 Freiheitsgraden (Einzelwerte siehe Tabellen im Anhang).

Doppelblindstudie III

Vergleich zweier Mittelwerte

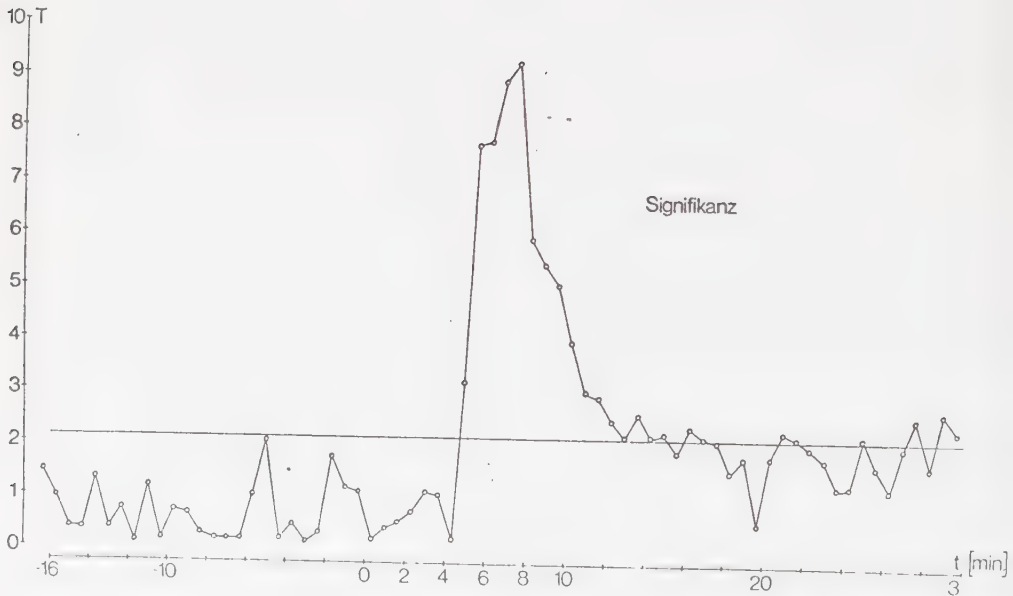
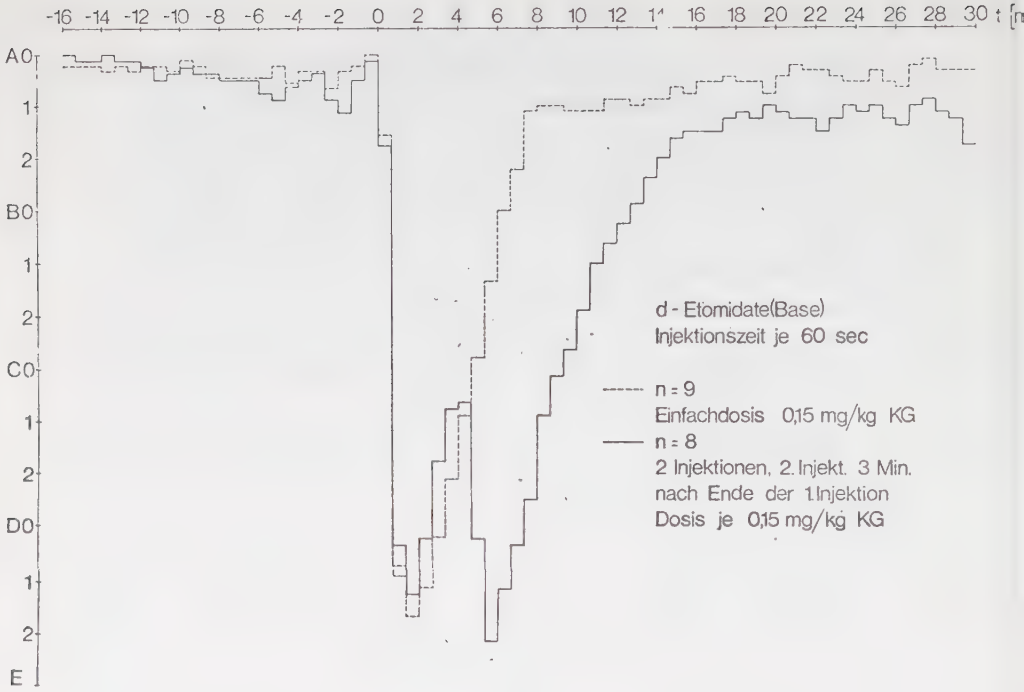


Wie in den einzelnen Mittelwertshypnogrammen (Abb. 12, 14) von Einfachdosis und Nachinjektion, ist auch bei dem Mittelwertsvergleich (Abb. 17) dieser beiden Applikationsarten die Schlaftiefenkurve in den ersten 4 Minuten nach Injektionsbeginn nahezu identisch. Ab der 5. bis hin zur 15., und dann wieder in der 16. und 17. Minute, weist die Nachinjektion ein signifikant tieferes und längeres Schlafstadium auf. Der signifikante Unterschied in der 21., 25., 27. und 29. - 30. Minute erklärt sich durch die langsamere Abflutung von Etomidate nach der Nachinjektion, die sich aus der größeren Konzentration ergibt.

Die Signifikanzschwelle befindet sich in Abb. 17 entsprechend 15 Freiheitsgraden bei $T = 2,131$.

Doppelblindstudie III

Vergleich zweier Mittelwerte



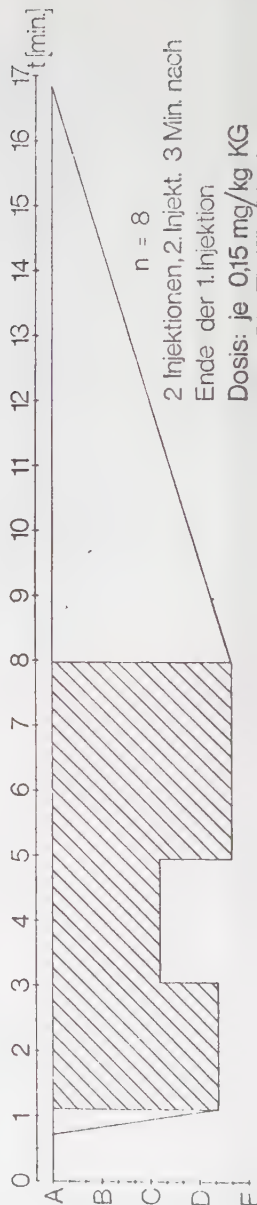
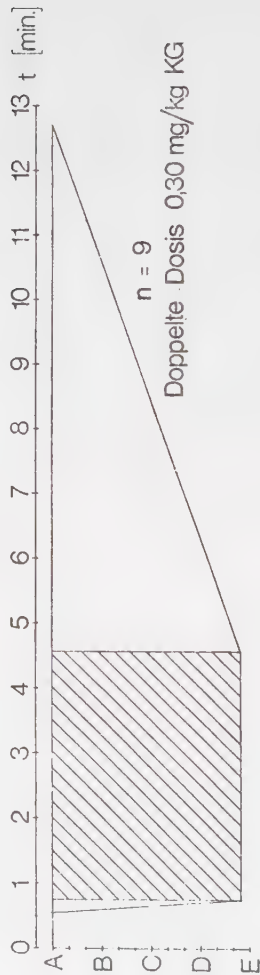
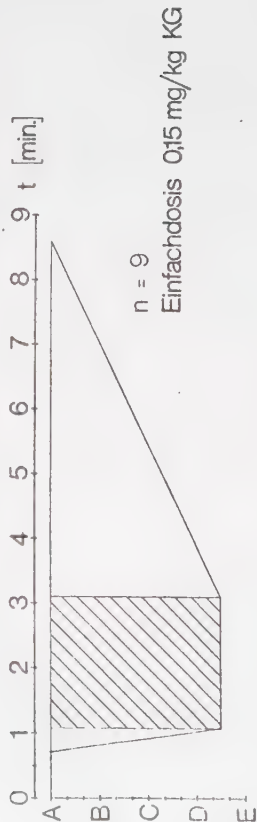
e) Wirkungszeiten:

Die graphische Darstellung der Wirkungszeiten - Abb. 18 Mittelwerte, Abb. 19 Vergleich je zweier Mittelwerte mit Signifikanz - verdeutlicht die zeitlichen Unterschiede der in den Hypnogrammen gefundenen Ergebnisse (genaue Werte, Tabellen im Anhang). Die Latenzzeit ist bei der doppelten Dosierung mit 33 Sekunden am kürzesten, gegenüber 42 Sekunden (Einfachdosis) und 43 Sekunden (Nachinjektion). Ähnlich verhält es sich mit dem Beginn des Wirkungsmaximums, das bei doppelter Dosis nach 44 Sekunden signifikant (Abb. 19) eher eintritt als bei Einfachdosis (64 Sekunden) oder bei Nachinjektion (67 Sekunden). Das Ende des Wirkungsmaximums wird jeweils signifikant verschieden bei der Einfachdosis nach 3 Minuten, bei doppelter Dosis nach 4 1/2 Minuten und bei Nachinjektion nach 8 Minuten erreicht. Das Wirkungs-ende tritt dementsprechend nach der Nachinjektion am spätesten ein (nach doppelt so langer Zeit als nach der Einfachdosis). Die doppelte Dosis liegt zeitlich genau dazwischen.

Abb. 18, 19: Vergleichende schematische Darstellung der Wirkungszeiten bei gleicher Injektionszeit von jeweils 60 Sekunden. — Latenzzeit,  Zeitraum bis zum Eintritt des Wirkungsmaximums,  Zeitraum der max. Wirkung,  Abflutzeit.

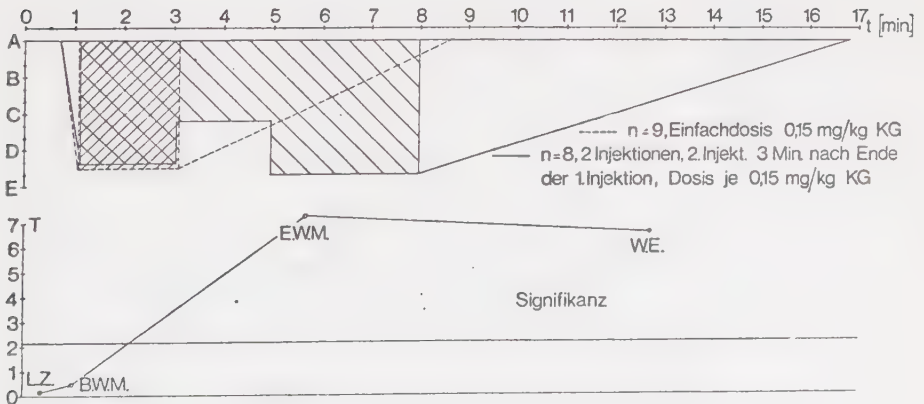
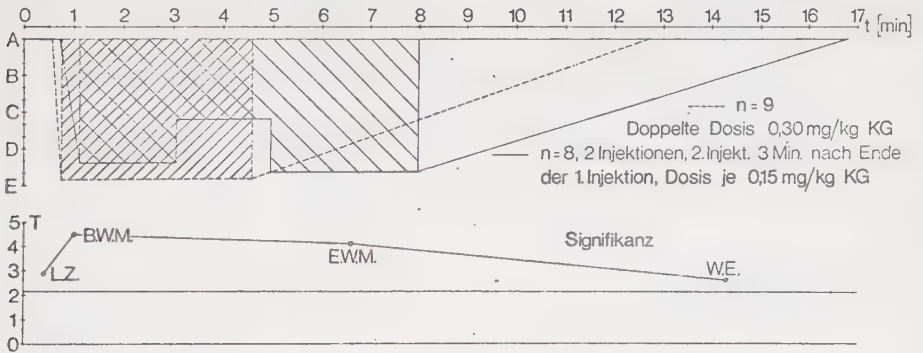
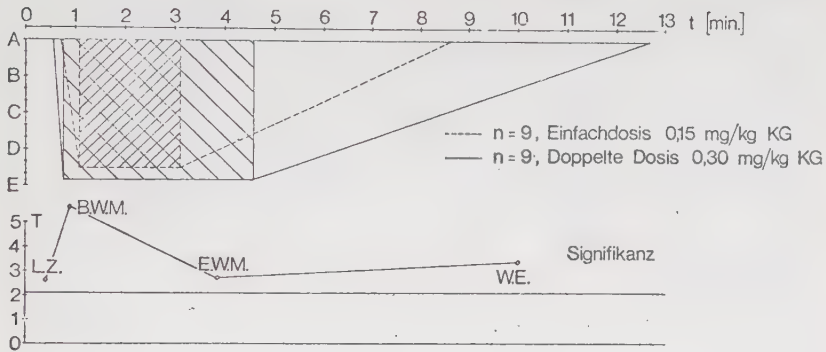
Doppeblindstudie III

Mittelwerte der Wirkungszeiten bei
Injektionszeiten von jeweils 60 sec



Doppelblindstudie III

Vergleich zweier Mittelwerte der Wirkungszeiten von d-Etomidate(Base)
Injektionszeiten jeweils 60 sec



f) Besondere Graphoelemente:

Die Indexwerte der einzelnen Versuchspersonen für K-Komplexe, Vertex-Wellen und andere Graphoelemente sind aus der Tab. 4 zu ersehen. Die Zahlen beziehen sich wie in der Doppelblindstudie II auf die absolute Häufigkeit der Elemente bei Vertex-Wellen und K-Komplexen, Sigma-Spindeln, Serien von Lambdoid-Wellen und $\mathcal{V}$ -Gruppen (1, 14, 15).

Einfachdosis:
0,15 mg/kg KG

	V	K	σ	ρ	$\mathcal{V}$
Vp 1			49		
Vp 2			108		6
Vp 3			28		
Vp 4			30		
Vp 5			40		
Vp 6			16		1
Vp 7			40		
Vp 8		1	20		
Vp 9			81		
	0	1	412	0	7

Doppelte Dosis:
0,30 mg/kg KG

	V	K	σ	ρ	$\mathcal{V}$
Vp 1	2		51		2
Vp 2	2	2	56	3	6
Vp 3			78		
Vp 4	1	1	43		
Vp 5			62		1
Vp 6	3		80		
Vp 7	1	5	62		
Vp 8			74		
Vp 9			65		
	7	8	571	3	9

Nachinjektion:
0,15 mg/kg KG 2x

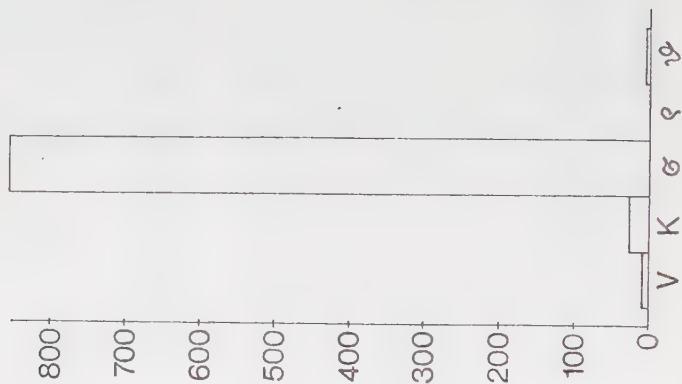
	V	K	♂	♀	♂
Vp 1	3	7	79		4
Vp 2	4	13	132		
Vp 3			61		
Vp 4			104		
Vp 5	2	3	175		
Vp 6		2	89		2
Vp 7		1	145		
Vp 8			71		
	9	26	856	0	6

Tabelle 4: Häufigkeit der besonderen Graphoelemente bei den einzelnen Versuchspersonen.

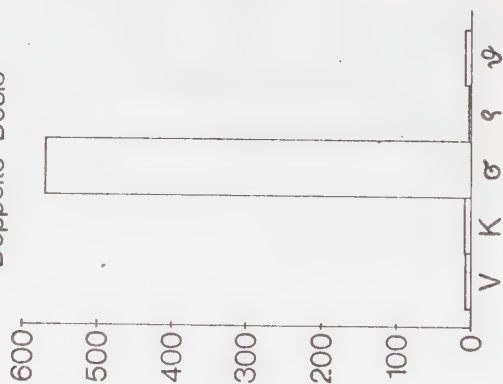
In der vergleichenden Säulendarstellung (Abb. 20) sieht man für V, K und ♂ hohe Werte bei Nachinjektion und bei Einfachdosierung geringere als bei doppelter Dosis.

Abb. 20: Graphische Darstellung der Häufigkeit besonderer Graphoelemente.

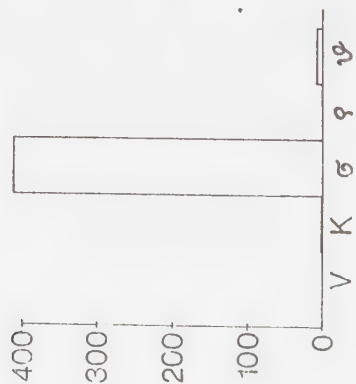
2 Injektionen



Doppelte Dosis



Einfachdosis

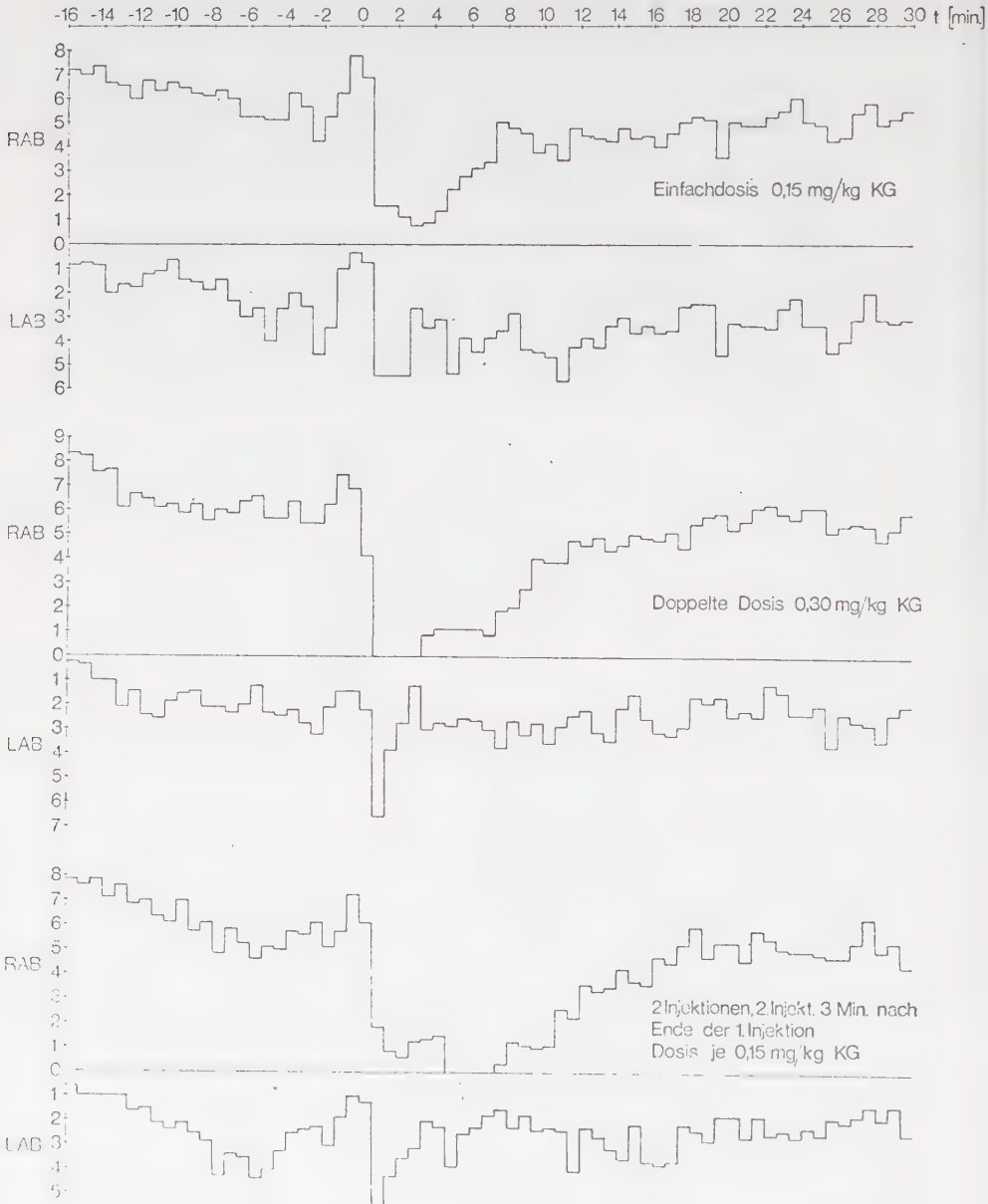


g) Okulogramm:

Die Auswertung der Okulogramme erfolgte nach denselben Grundsätzen wie in der Doppelblindstudie II. Die RAB erlöschen in den tiefen Schlafstadien bei doppelter Dosis und Nachinjektion, was als Ausdruck der reduzierten motorischen Aktivität gilt (Abb. 21). Bei der Einfachdosierung ist dies nicht der Fall. Es ist dadurch zu erklären, daß für zwei Versuchspersonen die Dosis nicht stark genug war.

Einen überraschenden Kurvenverlauf zeigen die langsamen Augenbewegungen (LAB). Bis auf einen Gipfel, kurz nach Applikation von Etomidate, bleiben die Werte bei allen drei Versuchsreihen nahezu konstant (Abb. 21), obwohl auch die LAB in den tiefen Schlafstadien erlöschen müßten.

Doppelblindstudie III
Mittelwerte der raschen und langsamen Augenbewegungen
von d-Etomidate(Base), Injektionszeit je 60 sec



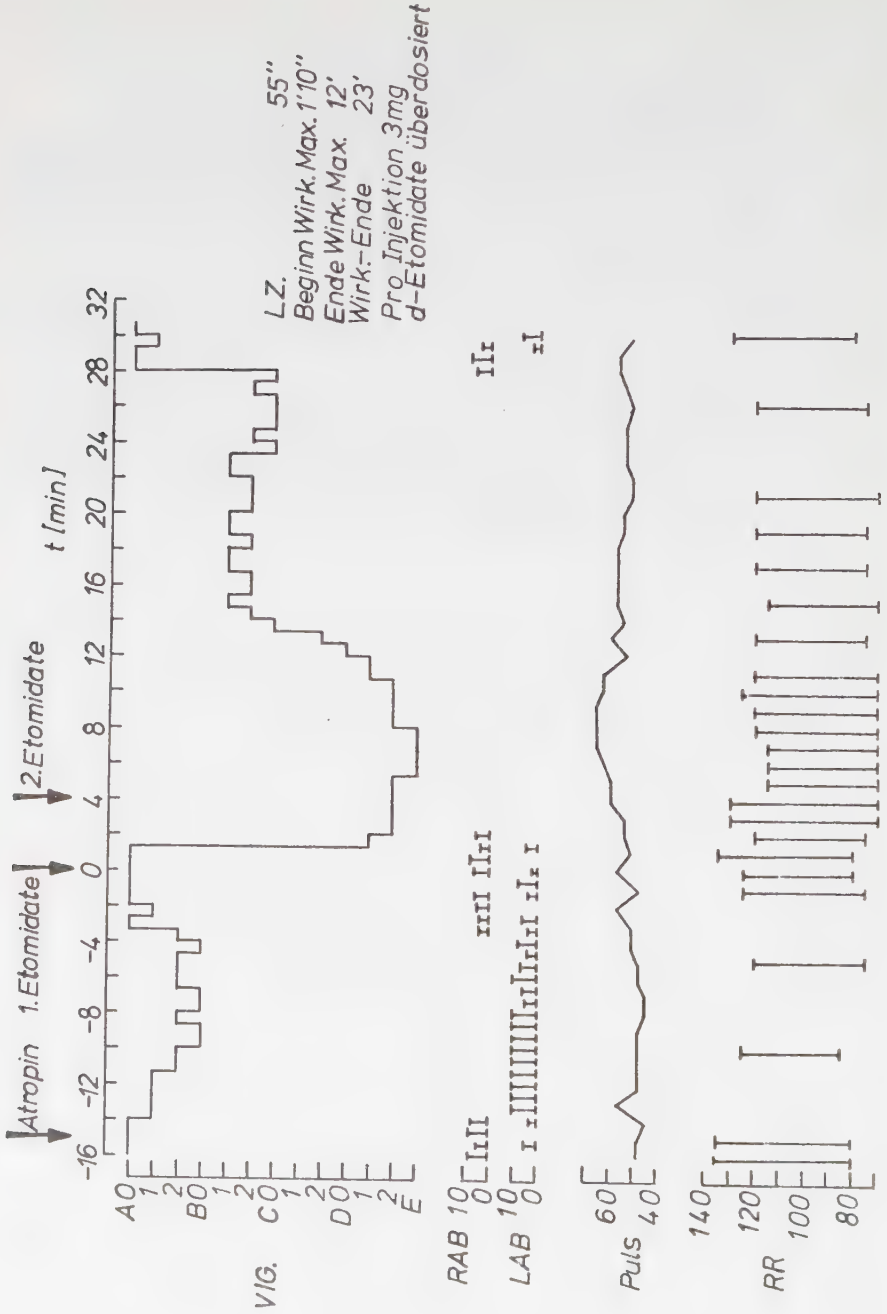
h) Besonderheiten:

Einleitend wurde darauf hingewiesen, daß 2 Versuchspersonen während der Versuchsreihe mit Nachinjektion versehentlich eine größere, nicht den Angaben entsprechende Dosis von Etomidate erhielten.

Fall 1: Vp 2, La.W. erhielt anstelle von 2mal 12 mg 2mal 15 mg.

Die Einzelkurve Abb. 22 zeigt, daß 1 Minute nach Injektionsbeginn das Wirkungsmaximum erreicht wird, anschließend wird für 12 Minuten eine große Schlafiefe (bis E) beibehalten. Von der 13. bis zur 28. Minute treten Nachschlafstadien auf. Außer dem völligen Erlöschen der RAB und LAB im Bereich des tiefen Schlafes fällt in der graphischen Darstellung die Konstanz von Puls und Blutdruck auf.

Abb. 22: Überdosierung, Vp 2 La.W., 2mal 15 mg statt 2mal 12 mg Etomidate.

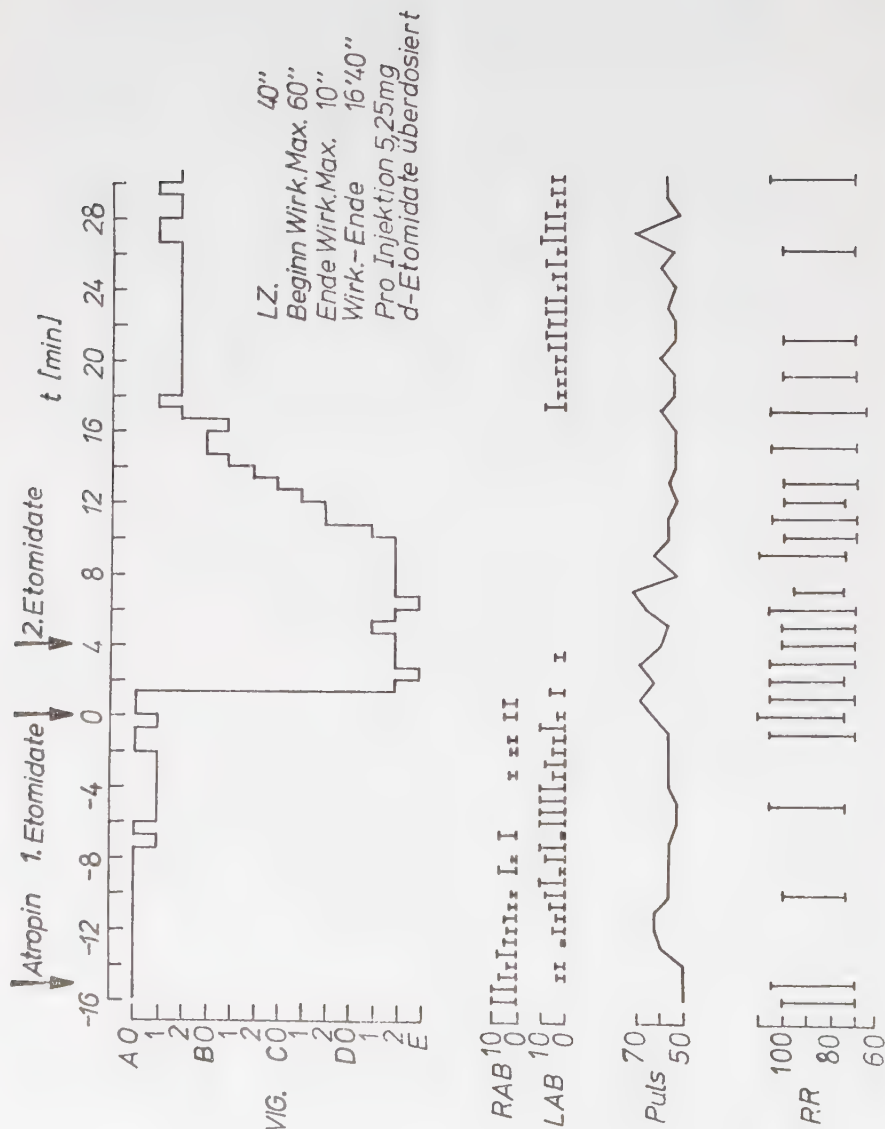


Fall 2: Vp 9, Bo.W. erhielt anstelle von 2mal 9,75 mg 2mal 15 mg.

Aus Abb. 23 ist zu entnehmen, daß sehr schnell das Wirkungsmaximum erreicht wird (nach 60 Sekunden), wie auch in Abb. 22. Nach 4 Minuten ist noch ein geringer Wirkungsrückgang zu erkennen, wie es bei diesem Applikationsmodus zu erwarten ist. Anschließend wird nach der 2. Injektion dieselbe Schlaf tiefe wieder erreicht (bis E). Das Wirkungsmaximum hält 10 Minuten an, Nachschlafstadien fehlen. RAB und LAB treten in der größten Schlaf tiefe nicht auf. Puls und Blutdruck zeigen keine größeren Alterationen.

Von besonderer Bedeutung ist das Fehlen von Myokloni bei Vp 2, La.W., da dieser Proband bei Einfachdosis, doppelter Dosis und Nachinjektion starke Muskelbewegungen zeigte.

Abb. 23: Überdosierung, Vp 9, Bo.W., 2mal 15 mg statt 2mal 9,75 mg Etomidate.



i) Nebenwirkungen:

Analog zur Doppelblindstudie II galt besondere Aufmerksamkeit dem Auftreten von Myokloni (Tab. 5).

Injektionszeit (Sek.)	60	60	60
Dosis mg/kg KG	0,15	0,30	0,15 2x
n	9	9	8
Vp 1	++	++	++
Vp 2	+++	+++	+++
Vp 3	+++	++	+++
Vp 4	++	+++	0
Vp 5	++	+	++
Vp 6	0	0	0
Vp 7	0	0	+
Vp 8	+	+	+
Vp 9	++	++	
0 =	22,2 %	22,2 %	25 %
+	11,1 %	22,2 %	25 %
++ =	44,4 %	33,3 %	25 %
+++ =	22,2 %	22,2 %	25 %

Tabelle 5: Myokloni:

0 = keine

+ = leichte, nur Sekunden dauernde Fingerbewegungen; |

++ = mittelstarke Bewegungen der Extremitäten;

+++ = starke Bewegungen mehrerer Muskelgruppen.

Unterhalb der Tabelle die prozentuale Verteilung.

k) Fragenkatalog:

30 Minuten nach Beginn der Narkose wurden die Versuchspersonen nach einem 24 Fragen umfassenden Katalog befragt (Tab. 6).

Injektionszeit (Sek.)	60		60		60	
Dosis (mg/kg KG)	0,15		0,30		0,15 (2x)	
n	9		9		8	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
1. Fühlen Sie sich matter als vorher?	2	7	3	6	4	4
2. Haben Sie das Gefühl, geschlafen zu haben?	1	8	5	4	2	6
3. Haben Sie ein ungutes Gefühl im Magen? Übelkeit?	0	9	0	9	0	8
4. War Ihnen schlecht während des Aufwachens?	0	9	0	9	0	8
5. Haben Sie Kopfschmerzen?	1	8	1	8	0	8
6. Haben Sie Schmerzen? a) Allgemein?	0	9	0	9	0	8
b) an der Injektionsstelle?	1	8	1	8	2	6
7. Können Sie klar denken?	8	1	9	0	8	0
8. Haben Sie Grundkrankheiten?	0	9	0	9	0	8
9. Sind Sie Sportler?	4	5	4	5	4	4
10. Haben Sie am Abend vorher ausgiebig gegessen?	4	5	3	6	4	4
11. Haben Sie am Vortag oder morgens Medikamente eingenommen?	1	8	2	7	3	5
12. Haben Sie am Abend vorher Alkohol getrunken?	4	5	2	7	4	4
Drogen eingenommen?	0	9	0	9	0	8
13. Haben Sie an den Extremitäten ein						
a) Kältegefühl?	1	8	0	9	0	8
b) pelziges Gefühl?	1	8	2	7	2	6

Injektionszeit (Sek.)	60		60		60	
Dosis (mg/kg KG)	0,15		0,30		0,15 (2x)	
n	9		9		8	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein
14. Hatten Sie erotische Vorstellungen, Träume?	0	9	0	9	0	8
15. Sind die Bewegungen verändert?	3	6	3	6	4	4
16. Hatten Sie Angst vor der Narkose?	2	7	3	6	3	5
17. War die Narkose angenehm?	9	0	9	0	8	0
18. Hautrötung: a) Injektionsstelle?	0	9	0	9	0	8
b) Allgemein?	0	9	0	9	1	7
	s / m / n		s / m / n		s / m / n	
19. Sind Sie wetterempfindlich?	1 1 7		1 1 7		1 1 6	
	g / m / s		g / m / s		g / m / s	
20. Wie ist Ihre Kondition zur Zeit?	6 2 1		4 3 2		4 2 2	
	n/0-20/20-40		n/0-20/20-40		n/0-20/20-40	
21. Sind Sie Raucher?	5 4 0		5 4 0		5 3 0	
	o.B./verän.		o.B./verän.		o.B./verän.	
22. Sehen, Hören, Schmecken, Riechen, Sprache?	9 0		9 0		8 0	
	0/1/2/3		0/1/2/3		0/1/2/3	
23. Haben Sie schon einmal Narkosen bekommen?	4 1 2 2		1 6 1 1		1 3 3 1	
24. Welche Narkose war Ihnen am angenehmsten?	1		3		3	

Tabelle 6: 24 Fragen, 30 Minuten nach Injektionsbeginn.

Erläuterungen zum Fragenkatalog:

- zu 5: Ein Proband litt stark unter Föhn und klagte bereits vor dem Versuch über einen "dumpfen Kopf";
- zu 11: An Medikamenten wurden Vitamine und Grippetabletten eingenommen (Zeit der Versuche: Februar);
- zu 12: Der Alkoholgenuß war nie übermäßig und lag stets 10 Stunden zurück;
- zu 13a: Eine Versuchsperson gab Kältegefühl an den Händen an,
13b: Pelziges Gefühl wurde insgesamt 5mal bemerkt. Zumeist wurde es in den Fingerspitzen und an den Händen lokalisiert. Ein Proband bemerkte ein pelziges Gefühl in den Füßen, vermutete jedoch, daß dies vom Liegen herrühre.
- zu 15: Veränderte Bewegungen machten sich durch Schwindelgefühl und leichte Schwäche in den Beinen bemerkbar;
- zu 18b: In einem Falle trat eine ungewöhnliche Hautrötung an den Kontaktstellen der EKG-Elektroden auf, die durch ein Gummiband befestigt wurden;
- zu 19: s / m / n = stark / mittel / nein;
- zu 20: g / m / s = gut / mittel / schlecht;
- zu 21: n/0-20/20-40 = nein/0-20/20-40 Zigaretten;
- zu 22: o.B. / verän. = ohne Befund / verändert;
- zu 23: Berücksichtigt wurden nur Narkosen in den letzten Jahren.
- zu 24: Ein Proband bezeichnete alle drei Narkosen als gleich angenehm.

Auf die Frage, "Welche Empfindungen hatten Sie beim Einschlafen", wurden folgende Angaben gemacht: Bei:

Einfachdosis (0,15 mg/kg KG):

Glaubt, nicht geschlafen zu haben (8); müde geworden (2); rauschartiges Gefühl (3); Kälte an der Injektionsstelle (2); Wärmegefühl in der Brust (1); hatte das Gefühl, sich zu heben (1).

Doppelte Dosis (0,30 mg/kg KG):

Kältegefühl an der Injektionsstelle (4); ohne Übergang eingeschlafen (2); nicht bemerkt (2); glaubt, immer wach gewesen zu sein (4); müde geworden (2); rauschartiges Gefühl (2); schlagartig eingeschlafen (1).

Nachinjektion (0,15 mg/kg KG 2x):

rauschartiges Gefühl (4); glaubt, nicht geschlafen zu haben (6); Kältegefühl an der Injektionsstelle (3); übergangslos (3); Schmerzen bei Etomidate-Injektion (2); zunehmendes Wärmegefühl (1); schlagartig eingeschlafen (2).

Das Erwachen wurde von den Probanden wie folgt geschildert: Bei:

Einfachdosis (0,15 mg/kg KG):

Übergangslos (7); schlagartig aufgewacht (1); durch Ansprache ganz wach geworden (1).

Doppelte Dosis (0,30 mg/kg KG):

Nicht bemerkt (4); auf Ansprache aufgewacht (3); schlagartig aufgewacht (1); Geräusche weit entfernt (1); Stimmen intensiver vernommen (1); langsam klarer geworden (1).

Nachinjektion (0,15 mg/kg KG 2x):

Nicht bemerkt (7); durch Ansprache aufgewacht (1); schlagartig aufgewacht (2).

4. Leberfunktion:

Die Blutproben, die zur Prüfung der Leberfunktion nach dem dritten Versuch bei jeder Versuchsperson abgenommen wurden, ergaben normale Werte. Nur in 5 Fällen wurden Abweichungen beobachtet, die nur geringfügig die Obergrenze der Norm überschritten bzw. bei der großen Anzahl der anderen Normalwerte nicht auf Etomidate zurückzuführen sind. Eine Kontrolle konnte nicht durchgeführt werden.

Vpn	Bili- rubin	Harn- stoff N	Krea- tinin	Na	K	Ca	SGOT	SGPT	AP	Quick
Kl.W.	0,6	15	1,1	143	4,4	9,5	9	6	22	-
(+) Pf.W.	0,4	12	0,8	140	4,8	9,3	25	6	26	87
(+) Bu.G.	0,9	15	0,9	141	4,6	9,4	7	7	-	89
Vo.S.	1,9	13	0,8	142	4,1	8,9	10	7	-	83
Ha.M.	0,4	13	0,8	143	3,9	9,8	22	11	22	73
(+) Ig.W.	0,6	15	0,8	144	4,8	9,9	8	5	21	78
We.J.	1,1	10	1,0	143	4,6	9,3	12	6	28	81
Sc.K.	0,4	13	1,1	143	4,5	9,3	10	7	13	78
Bo.W.	0,6	17	1,0	147	4,9	9,7	16	5	52	-
(+) La.W.	0,9	14	1,0	142	4,8	9,1	9	5	35	97
Ma.G.	0,7	14	1,1	142	5,0	9,7	6	6	18	86
Hi.M.	0,8	15	1,2	146	5,1	9,8	15	5	18	92
Sy.W.	0,6	10	0,9	142	4,9	9,6	5	5	31	81
Hi.W.	0,8	13	0,9	144	5,7	10,5	7	4	18	78
Sc.R.	0,9	16	0,9	146	4,6	9,8	9	8	26	78
Kl.W.	0,6	13	0,8	144	4,8	9,7	9	9	22	-
Rü.R.	0,8	18	0,9	143	4,9	9,9	9	5	23	-

Tabelle 7: Leberfunktionsprüfung:

Vp Pf.W. ist seit längerer Zeit eine Er-
höhung der SGOT bekannt (dies wurde von
der Versuchsperson bei der Erhebung der Anam-
nese nicht angegeben.

(+) Pf.W. erhielt 6, Bu.G. 4, Ig.W. 5 und
La.W. 5 Etomidate-Narkosen.

IV. DISKUSSION

Mit diesen EEG-Untersuchungen, dem Feststellen der Nebenwirkungen und der subjektiven Empfindungen wurde versucht, die Wirkung von Etomidate auf Hirnfunktion und Toleranzbreite zu erfassen.

Die im EEG auftretenden langsamen Wellen über den hinteren Schädelregionen scheinen der Ausdruck einer besonderen cortico-subcorticalen Wechselbeziehung zu sein. Erfahrungsgemäß kommen ähnliche Kurvenformen bei Jugendlichen nach der Pubertät und bisweilen auch bei jungen Erwachsenen als Zeichen einer "persistierenden Labilität" vor. Diese entsprechen in der hierarchischen Strukturierung der cerebralen Funktion einer ungenügenden Dominanz der corticalen über subcorticale Zellsysteme und im psychischen Bereich einer mangelhaften Affektkontrolle und Selbstkritik. Hypothetisch kann bei den Narkosen als Grundlage solcher Besonderheiten sowohl eine relativ lang anhaltende Dämpfung neocorticaler Areale und eine daraus resultierende Enthemmung thalamocorticaler Bezugssysteme als auch eine Stimulation bestimmter thalamischer Gebiete erwogen werden.

Analog dazu können auch die Myokloni als Zeichen der Enthemmung oder direkter Stimulation der dien-mesencephalen Bereiche gewertet werden. In den tiefen Stadien der Barbiturat-Narkosen treten gelegentlich gruppierte Myokloni in bestimmten Phasen von langsamen Wellen auf. Bei Etomidate sind die Myokloni zeitlich unregelmäßiger verteilt, treten früher auf, betreffen oft die Wurzel der Extremitäten und kommen ohne gruppierte langsame Wellen im EEG vor, was eher auf eine Enthemmung unkoordinierter Hirnstammaktivität als auf deren direkte Stimulation schließen läßt. Durch die Prämedikation von Diazepam können die Myokloni verringert werden.

Wichtig erscheint, daß eine Erhöhung der Etomidate-Dosis die Narkosedauer verlängert und eine kürzere Injektionszeit eine größere Narkosetiefe bewirkt.

Ein postnarkotischer Schlaf fehlte bei höherer Dosierung. Die Dauer des Schlafes nach einer Dosis von 0,30 mg/kg KG Etomidate entspricht etwa jener von 1,5 mg/kg KG Methohexital, allerdings sind bei Methohexital Nachschlafstadien, stärkere Kreislaufwirkungen und Veränderungen der Blutgase (8) zu beobachten. Diese Nebenwirkungen fehlen nach Etomidate (die Myokardfunktion wich selbst bei der erhöhten Dosis und der Nachinjektion vom Ausgangswert nicht ab).

Aus diesen Doppelblindstudien wurden wertvolle Hinweise für die Anwendung von Etomidate bei Patienten gewonnen. Die Erhöhung der einfachen effektiven Dosis (0,15 mg/kg KG) zur doppelten bis dreifachen ist nicht nur möglich (Herzkreislaufuntersuchungen zeigten keine stärkeren Alterationen), sondern für die Praxis vorteilhaft, da hiermit eine wesentliche Verlängerung des Schlafes erreicht wird. Die einfache effektive Dosis reichte in der Klinik oftmals zur Narkoseeinleitung und Intubation nicht aus (4,6). Während der Intubation wurden wiederholt unwillkürliche Abwehrbewegungen registriert. Die Vertiefung des Schlafes mit Dosiserhöhung und auch Diazepam als Prämedikation beseitigen diese Mängel, die anfangs zu beobachten waren.

Durch die Nachinjektion ergibt sich bei Etomidate die Möglichkeit einer nahezu beliebigen Verlängerung der Narkosedauer, ohne organisch-funktionelle Veränderungen.

Die Erhöhung der effektiven Dosis auf das Dreifache mit gleichbleibender Kreislaufstabilität zeichnet Etomidate als ein Pharmakon mit hoher Sicherheitsbreite aus.

Das subjektive Empfinden nach Etomidate wurde besonders günstig beurteilt. Nach allen 52 Narkosen war sowohl das Einschlafen als auch das Aufwachen von den Versuchspersonen als angenehm bezeichnet worden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Mit Etomidate wurden 52 Narkosen an gesunden Versuchspersonen durchgeführt. Die Dosis betrug 0,15, 0,30 und 2mal 0,15 mg/kg KG zeitlich versetzt. Die Injektionsdauer betrug 10 und 60 Sekunden.
2. Im EEG konnte eine prinzipielle Ähnlichkeit mit anderen intravenös injizierbaren Hypnotika festgestellt werden. Als Besonderheit zeigten sich in den ausklingenden Stadien unterlagerte langsame Wellen über den hinteren Schädelregionen.
3. Die 10-Sekunden-Injektion bewirkt ein signifikant schnelleres Einschlafen und die Standardabweichung ist in der maximalen Schlaftiefe deutlich geringer als nach der 60 Sekunden dauernden Injektion. Nach der 60-Sekunden-Injektion waren in der Aufwachphase von der 4. bis zur 10. Minute Nachschlafstadien stärker nachweisbar.
4. Die Doppelblindstudien zeigten mit Prämedikation von Diazepam eine signifikant längere Schlafdauer und weniger motorische Phänomene in Form von Myokloni.
5. In der Doppelblindstudie III erwies sich die Erhöhung der Dosis auf 0,30 mg/kg KG als günstig; die Schlaftiefe und Schlafbreite ist signifikant von der einfachen Dosis verschieden.
6. Eine Zweitinjektion von 0,15 mg/kg KG in der 4. Minute nach Injektionsbeginn verlängert signifikant die Gesamtzeit des Schlafes bis zur 10. Minute.
7. Störende Wirkungen auf Atmung und Kreislauf fehlten. Einschlafen und Aufwachen wurden von den Probanden als angenehm empfunden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arfel, G., Laurette, G.: Occipital sharp waves (PPM) and lambda waves in sleep, *Z. EEG-EMG*, 3, 126 (1972)
2. Cavalli, L., Sforza: Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik, Fischer, Stuttgart (1972)
3. Doenicke, A., Kugler, J.: Etomidate - Erste Klinische Prüfung eines neuen intravenösen Hypnotikums (unveröffentlicht)
4. Doenicke, A., Kugler, J., Buchner, G., v. Denffer, J., Kalmar, L., Praetorius, B.: Zweite Klinische Prüfung über das kurzwirkende i.v. Hypnotikum Etomidate (in Vorbereitung)
5. Doenicke, A., Lorenz, W., Beigl, R., Bezecny, H., Uhlig, G., Kalmar, L., Praetorius, B., Mann, G.: Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics: A comparison of Etomidate, Althesin CT 1341 and Propanidid. *Brit. J. Anaesth.* 45/11 (1973)
6. Doenicke, A., Kugler, J., Kalmar, L., Bezecny, H., Laub, M., Schmidinger, K., Slawik, B.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Propanidid, *Anaesthesist* 22, 255 (1973)
7. Doenicke, A., Kugler, J., Schellenberger, A., Gürtner, Th.: The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia, *Brit. J. Anaesth.* 38, 580 (1966)
8. Doenicke, A., Wagner, E., Beetz, K.H.: Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika (Propanidid, Etomidate, Methohexital), *Anaesthesist* 22, 353 (1973)
9. Dement, W., Kleitman, N.: Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 9, (1957)
10. Godefroi, E.F., Janssen, P.A.J., Van der Eycken, C.A.M., Van Heertum, A.H.M.T., Niemegeers, C.J.E.: *J. Med. Chem. Pharm. Chem.* 8, 220 (1965)

11. Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L., Lenaerts, F.M.: Etomidate, R.-(+)-Ethyl-1-(α -methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659). *Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.)* 21, 1234 (1971)
12. Kugler, J.: *Electroencephalographie in Klinik und Praxis, eine Einführung*, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme (1966)
13. Kugler, J., Doenicke, A., Laub, M.: EEG und motorische Aktivität unter der Narkose. *Anaesthesiologiae internationale*, V. Symp. Proceedings, Dresden 38 (1972)
14. Kugler, J.: K-Komplexe, *Leserforum Z. EEG-EMG*, 1, 34 (1973)
15. Kugler, J., Laub, M.: Lambdoid-Wellen (RHO-Wellen) im Schlaf. Aus: *The nature of sleep*, Fischer (1973)
16. Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.: Distribution of disturbance-patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. *J. Neurophysiol.* 1, 413 (1938)
17. Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.: Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 81, 597 (1935)
18. Mehle, D.: *Inaugural-Dissertation. Der Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit auf den Verlauf der Thiopental-Narkose*, München (1972)
19. Rechtschaffen, A. et al.: *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Public Health Service. US Government, Printing Office, Washington, D.C. (1968)
20. Roth, B.: L'EEG dans la narcolepsie-cataplexie clin. *Neurophysiol.* 16, 170 (1964)
21. Sadove, M.S., Becka, D., Gibbs, F.A.: *Electroencephalography for anaesthesiologists and surgeons*; Philadelphia - Toronto: J.B. Lippincott Co. (1967)
22. Schneider, J., Thomalske, G.: Betrachtungen über den Narkosemechanismus unter besonderer Berücksichtigung des Hirnstammes. *Zbl. Neurochir.* 16, 185 (1956)

VII. ANHANG

Vorbemerkung:

Im anschließenden Anhang werden in Tabellen die Einzelwerte, in zeitlicher Korrelation, bei verschiedenen Berechnungen wiedergegeben.

Schlafstiefen:	Seite
1. Signifikanz,	69
2. Mittelwerte,	71
3. Standardabweichung,	73
 Wirkungszeiten:	
1. Signifikanz,	75
2. Mittelwerte,	76
3. Standardabweichung,	77
4. Einzelwerte der Probanden,	78
 Rasche Augenbewegungen (RAB):	
Mittelwerte,	80
 Langsame Augenbewegungen (LAB):	
Mittelwerte,	82

Signifikanzberechnung nach Student (Schlafftiefen)

Zeit	60 Sek. ohne Präm. n=8 zu 10 Sek. ohne Präm. n=8	60 Sek. ohne Präm. n=8 zu 60 Sek. mit Präm. n=8	Einfachdosis n=9 zu dopp. Dosis n=9	dopp. Dosis n=9 zu Nachinjekt. n=8	Einfachdosis n=9 zu Nachinjektion n=8
-16'	0,0 0,0 0,0	0,0 0,0 0,0	1,541 1,004 1,004	0,0 0,0 -1,096	1,441 0,948 0,370
-14'	-1,552 -1,024 -2,673	0,0 0,0 0,0	0,451 0,860 0,451	-0,085 0,973 -0,085	0,370 1,332 0,370
-12'	1,141 -1,536 0,480	1,141 0,612 3,453	0,860 0,613 -0,787	-0,085 -0,723 -0,180	0,756 -0,129 -1,188
-10'	1,008 0,0 0,0	1,666 1,666 0,512	-0,378 -0,860 -0,4	0,224 0,283 -0,138	-0,172 -0,723 -0,665
- 8'	1,008 0,865 1,677	2,173 1,730 1,217	0,787 0,329 0,0	-0,525 -0,545 -0,155	0,273 -0,180 -0,180
- 6'	0,0 0,388 1,141	0,512 0,803 0,512	0,0 0,0 -0,502	0,155 -0,881 -1,652	-0,180 -1,026 -2,059
- 4'	1,141 0,0 0,480	-0,388 -1,790 -1,730	0,372 -0,462 -0,658	-0,416 -0,155 0,505	-0,179 -0,473 -0,120
- 2'	1,217 1,677 1,038	-1,659 -1,948 -1,796	0,295 -0,462 -0,973	-0,531 -1,503 -0,218	-0,334 -1,763 -1,188
0'	0,512 -3,906 -2,638	-1,464 -0,487 -2,164	-1,541 -3,610 -2,346	0,505 3,598 2,607	-1,096 -0,178 0,402
2'	-1,157 1,034 1,011	-2,083 -1,386 -2,445	-1,644 -1,240 -1,442	2,604 2,052 2,407	0,534 0,728 1,095
4'	0,894 0,929 0,539	-2,280 -2,228 -2,973	-1,708 -1,665 -1,872	2,648 1,610 -1,197	1,042 0,192 -3,197
6'	0,436 0,622 1,269	-3,585 -2,494 -1,905	-1,947 -2,523 -2,924	-3,825 -3,816 -4,103	-7,680 -7,751 -8,874
8'	1,491 2,060 0,833	-1,315 -0,228 -0,706	-3,375 -4,443 -3,622	-4,120 -2,847 -2,508	-9,224 -5,910 -5,423
10'	2,204 1,144 1,177	-0,602 -0,664 -0,433	-2,282 -1,612 -1,042	-2,547 -2,533 -2,557	-5,054 -3,953 -3,003

Zeit	60 Sek. ohne Präm. n=8 zu 10 Sek. ohne Präm. n=8	60 Sek. ohne Präm. n=8 zu 60 Sek. mit Präm. n=8	Einfachdosis n=9 zu dopp. Dosis n=9	dopp. Dosis n=9 zu Nachinjekt. n=8	Einfachdosis n=9 zu Nachinjektion n=8
12'	1,283	-1,129	-0,806	-2,487	-2,899
	1,218	-0,615	-1,120	-2,105	-2,465
	2,441	0,182	-0,897	-1,724	-2,140
14'	1,865	0,0	-1,565	-1,234	-2,604
	2,626	0,506	-1,713	-0,568	-2,163
	2,093	-0,417	-1,716	-0,952	-2,225
16'	2,268	-0,148	-0,688	-1,269	-1,868
	2,118	0,0	-1,320	-1,269	-2,362
	1,764	-0,152	-1,320	-1,154	-2,157
18'	2,107	0,0	-1,015	-1,257	-2,071
	1,402	0,0	-0,676	-0,958	-1,507
	2,169	-0,152	-0,676	-1,257	-1,786
20'	1,273	-0,416	0,0	-0,576	-0,524
	0,622	-0,416	-1,180	-0,861	-1,801
	0,622	-0,125	-2,086	-0,975	-2,274
22'	1,195	-0,574	-1,156	-1,269	-2,162
	1,824	-0,358	-1,370	-1,242	-1,988
	1,994	-0,125	-0,451	-1,501	-1,740
24'	2,752	-0,115	0,0	-1,430	-1,239
	2,135	0,0	-0,462	-1,022	-1,258
	1,908	-0,536	-0,925	-1,430	-2,179
26'	1,716	0,0	-1,251	-0,822	-1,623
	2,604	-0,137	0,378	-1,459	-1,209
	1,453	-0,265	-1,602	-0,771	-2,015
28'	1,269	-0,397	-2,707	-0,269	-2,546
	1,144	-0,146	-1,156	-0,892	-1,643
	0,299	-0,529	-1,223	-1,046	-2,673
30'	0,919	-0,397	-1,419	-1,005	-2,334

Signifikanzschwellen

für T nach Student bei
einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von: $p = 5 \%$

Freiheitsgrade:

14	=	2,145
15	=	2,131
16	=	2,120

Mittelwerte (Schlafstiefen)

Zeit	60 Sekunden ohne Präem. n=8	10 Sekunden ohne Präem. n=8	60 Sekunden mit Präem. n=8	Einfachdos. 0,15mg/kg n=9	dopp.Dosis 0,30mg/kg n=9	Nachinjekt. 2mal 0,15mg /kg, n=8
-16'	1,0 1,0 1,0	1,0 1,0 1,0	1,0 1,0 1,0	1,222 1,222 1,222	1,0 1,0 1,0	1,0 1,0 1,125
-14'	1,0 1,0 1,0	1,25 1,125 1,5	1,0 1,0 1,0	1,222 1,333 1,222	1,111 1,111 1,111	1,125 1,125 1,0
-12'	1,375 1,25 1,625	1,125 1,625 1,5	1,125 1,125 1,0	1,333 1,222 1,222	1,111 1,111 1,111	1,125 1,125 1,25
-10'	1,5 1,5 1,375	1,25 1,5 1,375	1,125 1,125 1,25	1,333 1,111 1,222	1,444 1,333 1,333	1,5 1,375 1,375
-8'	1,75 1,875 1,75	1,5 1,625 1,25	1,25 1,375 1,375	1,444 1,444 1,444	1,222 1,333 1,444	1,375 1,5 1,5
-6'	1,375 1,5 1,375	1,375 1,375 1,125	1,25 1,25 1,25	1,444 1,444 1,222	1,444 1,444 1,333	1,5 1,75 1,875
-4'	1,375 1,5 1,625	1,125 1,5 1,5	1,5 2,125 2,125	1,555 1,333 1,333	1,444 1,444 1,555	1,625 1,5 1,375
-2'	1,75 1,75 1,75	1,375 1,25 1,375	2,5 2,625 2,625	1,666 1,333 1,222	1,555 1,444 1,444	1,875 2,125 1,5
0'	1,375 3,375 8,375	1,25 9,75 12,0	2,125 4,125 11,375	1,0 2,555 10,777	1,222 8,0 12,333	1,125 2,75 10,375
2'	11,125 11,25 9,75	11,75 10,5 8,625	12,25 12,125 11,875	11,555 11,0 10,222	12,555 11,888 11,444	11,125 10,25 8,75
4'	8,25 6,75 4,75	7,0 5,5 4,0	10,875 9,5 8,375	9,111 7,888 6,777	10,777 9,777 9,0	7,75 7,625 10,25
6'	3,625 3,125 2,875	3,25 2,75 2,375	7,25 5,5 4,5	5,333 4,0 3,222	7,777 7,0 6,111	12,0 11,0 10,375
8'	3,0 3,0 2,625	2,375 2,25 2,25	3,875 3,125 3,0	2,111 2,0 2,111	5,0 4,666 4,333	9,5 7,875 7,125
10'	2,875 2,625 2,625	2,0 2,125 2,0	3,125 3,0 2,875	2,111 2,111 2,111	3,777 3,111 2,5-5	6,625 5,875 5,0

Mittelwerte (Schlafstiefen)

Zeit	60 Sekunden ohne Präm. n=8	10 Sekunden ohne Präm. n=8	60 Sekunden mit Präm. n=8	Einfachdos. 0,15mg/kg n=9	dopp.Dosis 0,30mg/kg n=9	Nachinjekt. 2mal 0,15mg /kg, n=8
12'	2,375 2,5 2,875	1,75 1,875 1,625	3,125 2,875 2,75	1,888 1,888 2,0	2,222 2,222 2,333	4,625 4,25 3,875
14'	2,75 2,875 2,375	1,875 1,625 1,5	2,75 2,5 2,75	1,888 1,888 1,666	2,555 2,666 2,222	3,375 3,0 2,625
16'	2,5 2,5 2,375	1,375 1,375 1,5	2,625 2,5 2,5	1,777 1,555 1,555	2,0 2,0 2,0	2,5 2,5 2,5
18'	2,625 2,375 2,5	1,375 1,5 1,5	2,625 2,375 2,625	1,444 1,555 1,555	1,777 1,777 1,777	2,25 2,125 2,25
20'	2,25 2,25 2,25	1,5 1,875 1,875	2,625 2,625 2,375	1,777 1,444 1,222	1,777 1,777 1,777	2,0 2,125 2,25
22'	2,25 2,25 2,5	1,625 1,5 1,375	2,875 2,625 2,625	1,333 1,333 1,444	1,666 1,777 1,555	2,25 2,5 2,25
24'	2,625 2,125 2,125	1,125 1,25 1,375	2,75 2,625 2,625	1,555 1,555 1,333	1,555 1,666 1,555	2,0 2,125 2,0
26'	2,125 1,875 1,875	1,25 1,25 1,25	2,125 2,25 2,125	1,555 1,666 1,222	1,888 1,555 1,666	2,25 2,375 2,0
28'	1,625 1,875 1,5	1,125 1,375 1,375	2,0 2,0 2,0	1,111 1,333 1,333	1,777 1,666 1,777	1,875 2,125 2,25
30'	1,625	1,25	2,0	1,333	2,0	2,75

Standardabweichung (Schlauftiefen)

Zeit	60 Sekunden ohne Präim. n=8	10 Sekunden ohne Präim. n=8	60 Sekunden mit Präim. n=8	Einfachdos. 0,15mg/kg n=9	dopp.Dosis 0,30mg/kg n=9	Nachinjekt. 2mal 0,15mg /kg, n=8
-16'	0,0 0,0 0,0	0,0 0,0 0,0	0,0 0,0 0,0	0,441 0,667 0,667	0,0 0,0 0,0	0,0 0,0 0,353
-14'	0,0 0,0 0,0	0,462 0,353 0,533	0,0 0,0 0,0	0,667 0,708 0,667	0,333 0,333 0,333	0,353 0,0 0,353
-12'	0,517 0,462 0,517	0,353 0,517 0,533	0,353 0,353 0,0	0,708 0,441 0,441	0,333 0,333 0,727	0,353 0,462 0,533
-10'	0,533 0,533 0,517	0,462 0,533 0,517	0,353 0,353 0,462	0,501 0,333 0,441	0,727 0,708 0,708	0,517 0,462 0,517
- 8'	0,462 0,641 0,707	0,533 0,517 0,462	0,462 0,517 0,517	0,528 0,727 0,528	0,667 0,708 0,727	0,517 0,533 0,755
- 6'	0,517 0,755 0,517	0,517 0,517 0,353	0,462 0,462 0,462	0,528 0,528 0,441	0,727 0,727 0,501	0,755 0,707 0,834
- 4'	0,517 0,533 0,517	0,353 0,533 0,533	0,755 0,834 0,641	0,528 0,501 0,708	0,727 0,528 0,727	1,060 0,925 0,744
- 2'	0,707 0,707 0,886	0,517 0,462 0,517	1,068 1,060 1,060	0,867 0,501 0,441	0,727 0,528 0,528	1,642 1,246 0,533
0'	0,517 3,7 3,852	0,462 2,764 0,533	1,356 2,295 0,744	0,0 2,555 1,927	0,441 3,741 0,509	0,353 1,832 2,2
2'	1,126 1,581 2,252	1,035 1,309 2,2	1,035 0,834 0,990	1,744 2,0 2,334	0,541 0,796 1,019	1,552 2,252 3,195
4'	2,915 2,492 2,121	2,672 2,878 2,878	1,457 2,449 2,722	2,421 2,475 2,589	1,647 2,337 2,449	2,964 3,159 1,752
6'	1,407 0,834 0,641	1,982 1,487 0,916	2,492 2,563 2,329	2,292 2,291 1,641	2,992 2,738 2,472	0,925 1,194 1,685
8'	0,755 0,533 0,744	0,916 0,886 1,035	1,726 1,457 1,309	1,054 0,707 0,707	2,345 1,660 1,803	2,137 2,9 2,748
10'	0,641 0,744 0,744	0,925 0,930 1,309	0,990 1,414 1,457	0,782 0,782 0,928	2,049 1,691 0,883	2,560 2,748 2,725

Standardabweichung (Schlaf-tiefen)

Zeit	60 Sekunden ohne Prä-m. n=8	10 Sekunden ohne Prä-m. n=8	60 Sekunden mit Prä-m. n=8	Einfachdos. 0,15 mg/kg n=9	dopp.Dosis 0,30 mg/kg n=9	Nachinjekt 2mal 0,15m. /kg, n=8
12'	0,916 1,068 1,246	1,035 0,990 0,744	1,642 1,356 1,487	0,784 0,604 0,707	0,972 0,667 0,867	2,722 2,815 2,531
14'	1,035 1,126 1,060	0,834 0,744 0,533	1,908 1,772 2,314	0,604 0,784 0,709	1,131 1,119 0,667	1,598 1,309 1,060
16'	1,194 1,309 1,060	0,744 0,744 0,925	2,065 2,267 2,070	0,669 0,727 0,727	0,707 0,707 0,707	0,925 0,925 1,068
18'	1,598 1,598 0,925	0,517 0,755 0,925	2,2 2,134 2,134	0,727 0,727 0,727	0,669 0,669 0,669	0,886 0,834 0,886
20'	1,281 1,581 1,281	1,068 1,126 0,641	2,2 2,326 2,8	0,835 0,528 0,441	0,669 0,669 0,669	0,925 0,990 1,281
22'	1,281 1,035 1,414	0,744 0,533 0,744	2,774 2,445 2,659	0,501 0,708 0,528	0,709 0,669 0,528	1,164 1,603 1,281
24'	1,505 1,767 0,990	0,353 0,462 0,517	2,722 2,445 2,031	0,727 0,528 0,501	0,528 0,502 0,528	0,755 1,246 0,755
26'	0,990 0,834 1,126	0,744 0,462 0,462	2,449 2,434 2,416	0,528 0,709 0,441	0,604 0,528 0,709	1,164 1,598 1,068
28'	1,060 1,126 1,068	0,353 0,517 0,517	2,449 2,137 2,449	0,333 0,501 0,501	0,669 0,709 0,973	0,834 1,356 0,886
30'	1,060	0,462	2,449	0,501	1,322	1,752

Signifikanzberechnung nach Student (Wirkungszeiten)

Zeit	60 Sek. ohne Präm. n=8 zu 10 Sek. ohne Präm. n=8	60 Sek. ohne Präm. n=8 zu 60 Sek. mit Präm. n=8	Einfachdosis n=9 zu dopp. Dosis n=9	dopp. Dosis n=9 zu Nachinjekt. n=8	Einfachdosis n=9 zu Nachinjekt. n=8
Latenz- Zeit	4,497	1,483	2,588	-2,879	-0,152
Beginn Wirkungs- Maximum	5,178	1,277	5,639	-4,485	-0,440
Ende Wirkungs- Maximum	1,803	-2,315	-2,684	-4,126	-7,267
Wirkungs- Ende	0,225	-0,919	-3,349	-2,627	-6,620

Signifikanzschwellen

für T nach Student bei
einer Irrtumswahrscheinlichkeit

von: $p = 5\%$

Freiheitsgrade:

14	=	2,145
15	=	2,131
16	=	2,120

Mittelwerte (Wirkungszeiten)

	60 Sek.o. Präm. n=8	10 Sek.o. Präm. n=8	60 Sek.m. Präm. n=8	Einfachd. n=9	dopp.Dos. n=9	Nachinjekt. n=8
Latenz- zeit	44,375"	25,375"	37,625"	42,444"	33,666"	43,0"
Beginn Wirkungs- Maximum	72,875"	34,25"	62,375"	64,666"	44,777"	67,0"
Ende Wirkungs- Maximum	197,5"	167,5"	248,75"	135,555"	274,444"	182,625"
Wirkungs- Ende	568,75"	542,5"	665,0"	515,555"	710,0"	—
2. Injektion Beginn Wirkungs- Maximum						296,5"
Ende Wirkungs- Maximum						478,125"
Wirkungs- Ende						1007,5"

Standardabweichung (Wirkungszeiten)

	30 Sek.o. Präm. n=8	10 Sek.o. Präm. n=8	60 Sek.m. Präm. n=8	Einfachd. n=9	dopp.Dos. n=9	Nachinjekt n=8
Latenz- Zeit	11,083"	4,470"	6,545"	7,941"	6,367"	7,010"
Beginn Wirkungs- Maximum	19,620"	7,759"	12,466"	8,372"	6,482"	13,223"
Ende Wirkungs- Maximum	36,154"	30,118"	51,112"	41,267"	90,432"	43,077"
Wirkungs- Ende	235,398"	229,642"	179,443"	103,336"	193,132"	—
2.Injektion Beginn Wirkungs- Maximum						11,928"
Ende Wirkungs- Maximum						113,008"
Wirkungs- Ende						194,77"

Einzelwerte (Wirkungszeiten)

Injektionszeit 60 Sekunden, ohne Prämedikation, n=8

sec.	Latenzzeit	Beginn Wirkungs- Maximum	Ende Wirkungs- Maximum	Wirkungs- Ende
Vp 1	45"	80"	220"	370"
Vp 2	60"	113"	240"	780"
Vp 3	54"	80"	140"	300"
Vp 4	32"	60"	240"	780"
Vp 5	56"	74"	160"	720"
Vp 6	38"	56"	180"	860"
Vp 7	32"	50"	200"	380"
Vp 8	38"	70"	200"	360"

Injektionszeit 10 Sekunden, ohne Prämedikation, n=8

sec.	Latenzzeit	Beginn Wirkungs- Maximum	Ende Wirkungs- Maximum	Wirkungs- Ende
Vp 1	30"	48"	180"	780"
Vp 2	28"	35"	160"	300"
Vp 3	24"	36"	150"	280"
Vp 4	21"	28"	150"	280"
Vp 5	32"	42"	220"	780"
Vp 6	19"	25"	120"	780"
Vp 7	23"	28"	170"	600"
Vp 8	26"	32"	190"	540"

Injektionszeit 60 Sekunden, mit Prämedikation, n=8

sec.	Latenzzeit	Beginn Wirkungs- Maximum	Ende Wirkungs- Maximum	Wirkungs- Ende
Vp 1	44"	78"	260"	460"
Vp 2	44"	78"	280"	460"
Vp 3	38"	54"	260"	780"
Vp 4	28"	48"	220"	440"
Vp 5	45"	65"	320"	720"
Vp 6	34"	72"	180"	840"
Vp 7	38"	54"	290"	840"
Vp 8	30"	50"	180"	780"

Einzelwerte (Wirkungszeiten)

Einfachdosis (0,15mg/kg KG), n=9

sec.	Latenzzeit	Beginn Wirkungs- Maximum	Ende Wirkungs- Maximum	Wirkungs- Ende
Vp 1	50"	72"	220"	480"
Vp 2	52"	74"	230"	600"
Vn 3	46"	60"	180"	480"
Vp 4	44"	60"	210"	600"
Vp 5	45"	60"	140"	720"
Vp 6	35"	56"	220"	480"
Vn 7	44"	60"	160"	420"
Vp 8	40"	80"	110"	460"
Vn 9	26"	60"	200"	400"

Doppelte Dosis (0,30mg/kg KG), n=9

sec.	Latenzzeit	Beginn Wirkungs- Maximum	Ende Wirkungs- Maximum	Wirkungs- Ende
Vp 1	46"	52"	440"	840"
Vp 2	35"	45"	390"	720"
Vn 3	33"	42"	220"	600"
Vn 4	38"	46"	300"	760"
Vp 5	30"	40"	220"	660"
Vp 6	26"	40"	220"	1020"
Vp 7	35"	42"	180"	1080"
Vp 8	35"	58"	200"	480"
Vp 9	25"	38"	300"	680"

Nachinjektion (2mal 0,15mg/kg KG), n=8

1. Injektion				2. Injektion			
sec.	Latenz- zeit	Beginn Wirkungs- Maximum	Ende Wirkungs- Maximum		Beginn Wirkungs- Maximum	Ende Wirkungs- Maximum	Wirkungs- Ende
Vp 1	42"	64"	244"		280"	560"	960"
Vp 2	46"	54"	250"		290"	720"	1260"
Vn 3	54"	72"	180"		300"	400"	860"
Vn 4	48"	80"	160"		310"	450"	960"
Vp 5	46"	80"	140"		300"	420"	1260"
Vn 6	36"	74"	140"		315"	460"	900"
Vp 7	32"	42"	187"		287"	365"	720"
Vp 8	40"	70"	160"		290"	450"	1140"

Mittelwerte (rasche Augenbewegungen, RAB)

Zeit	60 Sekunden ohne Präm. n=8	10 Sekunden ohne Präm. n=8	60 Sekunden mit Präm. n=8	Einfachdos. 0,15 mg/kg n=9	dopp.Dosis 0,30 mg/kg n=9	Nachinjekt. 2mal 0,15mg/ /kg, n=8
-16'	7,5 7,0 7,5	7,25 6,375 7,0	7,875 7,625 7,25	7,666 7,222 7,0	8,444 8,333 8,222	8,375 7,875 7,625
-14'	6,625 6,75 5,875	7,125 7,25 6,25	7,625 7,125 7,125	7,333 6,666 6,555	7,555 7,666 6,111	7,875 7,125 7,625
-12'	6,25 4,0 3,625	6,75 6,625 5,125	6,25 6,0 5,875	6,0 6,777 6,333	6,666 6,444 6,111	6,875 7,0 6,375
-10'	4,0 4,25 4,25	5,75 5,25 4,0	5,25 4,875 6,125	6,666 6,444 6,222	6,222 5,888 6,222	6,125 7,0 5,75
- 8'	3,875 3,625 4,5	4,25 5,625 5,875	4,625 5,125 4,625	6,111 6,333 6,0	5,555 6,0 5,888	6,125 4,875 5,875
- 6'	4,5 4,5 4,75	6,0 6,125 6,5	4,875 5,375 7,5	5,222 5,222 5,111	6,333 6,555 5,666	5,25 4,625 5,125
- 4'	6,625 5,5 3,875	6,5 6,5 3,75	7,5 4,5 1,75	5,111 5,111 6,222	5,666 5,666 6,333	5,125 5,0 5,75
- 2'	4,125 3,875 2,75	4,875 4,5 6,375	1,125 1,375 1,0	5,666 4,222 5,222	5,444 5,444 6,222	5,625 6,125 5,125
0'	4,125 5,875 5,5	5,0 5,75 3,5	1,125 3,875 3,5	6,222 7,777 6,888	7,444 6,888 4,111	5,75 7,25 6,125
2'	2,0 0,25		0,375	1,555 1,555 1,111		1,875 0,875 0,625
4'	0,25 0,625 2,125	1,0 1,375 2,375		0,777 0,888 1,333		1,25 1,375 1,5
6'	1,625 1,375 1,5	4,0 4,375 4,625	0,625 0,375 0,625	2,222 2,777 3,111	1,111 1,111 1,111	
8'	1,75 1,25 1,5	5,125 5,375 3,375	0,875 0,375 0,875	3,333 5,0 4,777	0,888 1,888 2,0	
10'	1,75 0,75 1,125	4,125 3,875 3,625	1,375 1,125 0,875	4,555 3,777 4,111	2,777 4,0 3,888	0,375 1,25 1,125
	1,75	4,125	0,75	3,444	3,888	0,625

Mittelwerte (rasche Augenbewegungen, RAB)

Zeit	60 Sekunden ohne Präm. n=8	10 Sekunden ohne Präm. n=8	60 Sekunden mit Präm. n=8	Einfachdos. 0,15 mg/kg n=9	dopp.Dosis 0,30 mg/kg n=9	Nachinjekt. 2mal 0,15mg /kg, n=8
12'	3,375 1,75 1,5	4,875 3,875 3,625	0,875 0,75 0,75	4,777 4,444 4,333	4,777 4,555 4,888	2,25 3,625 3,375
14'	1,875 1,625 2,25	3,625 3,75 4,0	2,625 2,25 2,375	4,222 4,777 4,333	4,333 4,555 5,0	3,5 4,25 3,75
16'	2,75 1,5 1,25	5,25 4,0 3,75	2,5 2,75 2,5	4,444 4,0 4,555	4,888 4,777 5,111	3,625 4,75 4,5
18'	1,75 2,25 1,75	4,5 4,5 3,75	3,75 3,625 3,0	5,0 5,222 5,111	4,444 5,444 5,777	5,25 6,0 4,75
20'	2,0 2,5 2,125	3,875 3,375 3,625	3,375 3,5 3,125	3,555 5,0 4,888	5,888 5,222 5,555	5,375 5,375 4,625
22'	1,75 1,875 2,0	3,5 3,75 4,125	3,75 3,5 3,25	4,888 5,222 5,444	6,111 6,222 5,888	5,875 5,5 5,125
24'	2,25 2,625 1,25	5,0 4,875 5,0	3,875 3,0 2,75	6,0 5,0 4,888	5,666 6,111 6,111	5,0 5,0 4,875
26'	1,875 2,5 3,25	4,5 4,625 4,375	3,125 3,625 3,875	4,222 4,333 5,333	5,111 5,333 5,444	4,75 4,75 5,375
28'	3,0 4,0 5,0	6,25 5,75 5,125	3,625 3,375 3,25	5,777 4,888 5,111	5,333 4,777 5,222	6,375 5,0 5,375
30'	4,625	5,25	4,875	5,444	5,888	4,375

Mittelwerte (langsame Augenbewegungen, LAB)

Zeit	60 Sekunden ohne Präm. n=8	10 Sekunden ohne Präm. n=8	60 Sekunden mit Präm. n=8	Einfachdos. 0,15 mg/kg n=9	doppl.Dosis 0,30 mg/kg n=9	Nachinjekt. 2mal 0,15mg /kg, n=8
-16'	0,875 0,875 0,25	0,125 0,5 0,375	0,25 0,375 0,125	0,777 0,888 0,777	0,0 0,222 0,333	0,25 0,625 1,0
-14'	0,5 1,5 1,75	1,125 1,5 0,5	0,75 1,25 1,25	0,888 2,0 1,666	1,0 1,0 2,111	1,0 1,0 1,0
-12'	3,375 3,125 3,5	1,25 1,875 1,125	1,25 1,0 1,5	1,777 1,222 0,666	1,444 2,444 1,888	1,625 1,5 2,375
-10'	2,25 2,5 2,625	2,125 2,375 2,125	1,625 1,5 3,0	1,444 1,555 1,888	1,555 1,444 2,111	2,125 2,5 2,875
- 8'	4,0 2,5 1,875	1,25 0,875 1,375	1,875 2,5 2,125	1,444 2,333 3,0	2,111 2,333 2,0	4,25 3,375 3,5
- 6'	1,75 1,0 1,875	1,0 0,5 1,0	1,625 0,375 0,875	2,666 4,0 2,666	1,222 2,333 2,444	4,375 4,0 3,25
- 4'	2,625 3,125 3,75	3,875 2,875 2,625	3,375 5,125 5,625	2,0 2,555 4,555	2,222 2,777 3,222	2,5 2,375 2,25
- 2'	4,625 3,625 0,875	1,5 2,75 1,875	6,0 5,75 2,75	3,444 1,0 0,333	2,111 1,444 1,444	3,0 1,875 1,0
0'	0,875 3,625 4,0	1,875 5,25 3,125	2,25 3,125 0,25	0,777 5,444 5,444	2,222 6,555 3,888	1,25 5,5 4,25
2'	4,25 2,625 3,375	2,5 3,0 3,125	0,125 0,125 0,0	5,444 2,666 3,444	2,777 1,222 3,0	3,5 3,125 2,0
4'	3,5 3,5 4,25	3,5 2,875 2,625	0,125 0,25 0,125	3,111 5,333 3,888	2,777 2,888 2,555	2,25 3,875 2,5
6'	4,625 4,0 5,875	2,375 2,5 3,25	1,0 2,0 2,25	4,444 3,888 3,555	2,666 3,0 3,777	2,25 1,75 1,5
8'	6,125 6,125 6,5	4,625 3,0 3,625	0,375 1,125 2,0	2,888 4,333 4,444	2,666 3,222 2,777	2,25 1,75 2,375
10'	5,125	3,625	2,125 1,875	4,666 5,666	3,555 2,888	2,25 2,375

Mittelwerte (langsame Augenbewegungen, LAB)

Zeit	60 Sekunden ohne Präim. n=8	10 Sekunden ohne Präim. n=8	60 Sekunden mit Präim. n=8	Einfachdos. 0,15 mg/kg n=9	dopp.Dosis 0,30 mg/kg n=9	Nachinjekt. 2mal 0,15mg /kg, n=8
12'	2,75 4,5 4,5	2,5 3,875 3,375	1,75 1,75 2,375	4,222 3,888 4,222	2,444 2,222 3,111	4,0 2,25 2,625
14'	4,125 4,625 4,375	4,375 5,0 3,625	1,25 1,125 1,5	3,333 3,0 3,666	3,444 2,111 1,555	3,125 3,5 2,125
16'	5,5 5,5 6,125	2,0 3,25 3,75	1,5 0,5 2,0	3,333 3,666 3,555	2,555 3,111 3,222	3,625 3,75 3,625
18'	5,125 5,125 5,625	3,5 3,625 3,75	2,125 0,875 1,375	2,555 2,444 2,444	2,888 1,666 1,888	2,125 2,375 2,75
20'	4,75 3,75 5,125	3,75 4,375 3,375	0,625 0,5 0,875	4,555 3,222 3,333	1,666 2,444 2,222	1,75 1,75 2,625
22'	6,25 5,0 5,375	3,5 3,0 3,25	1,75 1,0 1,75	3,333 3,444 2,666	2,444 1,111 1,444	1,75 2,5 2,375
24'	4,375 3,625 5,5	2,75 3,0 2,875	0,875 1,75 1,0	2,222 3,333 3,333	2,333 2,333 2,0	2,625 2,25 2,5
26'	4,625 5,125 3,875	4,0 3,125 3,0	1,5 1,25 1,0	4,444 4,0 3,111	3,666 2,333 2,666	1,875 2,0 1,75
28'	4,5 3,0 2,5	1,625 2,125 2,75	1,5 1,625 1,875	2,0 3,111 3,222	2,777 3,444 2,333	1,375 1,875 1,375
30'	3,125	2,125	0,875	3,111	2,0	2,5

LEBENS LAUF

Als Sohn des Ministerialrates Helmut Penzel und dessen Ehefrau Hildegard wurde ich am 8. März 1947 in München geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in München. 1957 trat ich, ebenfalls in München, in das neusprachliche Albert-Einstein Gymnasium ein, dessen Besuch ich im Juli 1967 mit dem Abitur abschloß.

Vom Oktober 1967 bis Oktober 1968 leistete ich in München meinen 12-monatigen Grundwehrdienst in einer Sanitätseinheit ab.

Im Oktober 1968 begann ich in München an der Ludwig-Maximilians-Universität das Studium der Rechtswissenschaft. Nach einem Semester wechselte ich 1969 zum Studium der Medizin über, das ich im Wintersemester 1974/75 mit Abschluß des Staatsexamens beendete.

THE HISTORY OF THE

REIGN OF THE EMPEROR OF THE EAST

FROM THE DEATH OF THE EMPEROR OF THE WEST

TO THE PRESENT TIME

BY THE REV. JOHN H. ...

